

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images,
Please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

BEST AVAILABLE COPY

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : C07D 235/18, 235/20, 401/04, 403/04, 417/04, 413/04, 409/04, 471/04, 401/14, 405/04, A61K 31/415 // (C07D 401/04, 235:00, 213:00) (C07D 403/04, 235:00, 209:00)</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/68206</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 16. November 2000 (16.11.00)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/03813</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 27. April 2000 (27.04.00)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 199 20 936.7 7. Mai 1999 (07.05.99) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BASF AK- TIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-67056 Ludwigshafen (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und</p> <p>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): LUBISCH, Wilfried [DE/DE]; Häuserstr. 15, D-69115 Heidelberg (DE). KOCK, Michael [DE/DE]; Lillengasse 80, D-67105 Schif- ferstadt (DE). HÖGER, Thomas [DE/DE]; Rathenastr. 12, D-68535 Edingen-Neckarhausen (DE). GRANDEL, Roland [DE/DE]; Birkenweg 49, D-69221 Dossenheim (DE). HOLZENKAMP, Uta [DE/DE]; St. Georges Str. 7, D-67245 Lambsheim (DE). SCHULT, Sabine [DE/DE]; Dr. Eduard-Orth-Str. 13, D-67346 Speyer (DE). MÜLLER, Reinhold [DE/DE]; Ostring 66A, D-67105 Schifferstadt (DE).</p>	<p>(74) Gemeinsamer Vertreter: BASF AKTIENGESELLSCHAFT; D-67056 Ludwigshafen (DE).</p> <p>(81) Bestimmungsstaaten: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht.</p>	
<p>(54) Title: HETEROCYCLICALLY SUBSTITUTED BENZIMIDAZOLES, THE PRODUCTION AND APPLICATION THEREOF</p> <p>(54) Bezeichnung: HETEROZYKLISCH SUBSTITUIERTE BENZIMIDAZOLE, DEREN HERSTELLUNG UND ANWENDUNG</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The present invention relates to novel benzimidazoles, the production thereof and the utilisation as inhibitors of the enzyme poly(ADP-ribose)polymerase or PARP (EC 2.4.2.30) for producing medicaments.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige Benzimidazole, ihre Herstellung und die Verwendung als Inhibitoren des Enzyms Poly(ADP-ribose)polymerase oder PARP (EC 2.4.2.30) zur Herstellung von Arzneimitteln.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Heterozyklisch substituierte Benzimidazole, deren Herstellung und Anwendung

5 Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige Benzimidazole, ihre Herstellung und die Verwendung als Inhibitoren des Enzyms Poly(ADP-ribose)polymerase oder PARP (EC 2.4.2.30) zur Herstellung von Arzneimitteln.

Poly(ADP-ribose)polymerase (PARP) bzw. wie es auch genannt wird Poly(ADP-ribose)synthase (PARS) stellt ein regulatorisches Enzym dar, das in Zellkernen gefunden wird (K. Ikai et al., *J. Histochem. Cytochem.* 1983, 31, 1261-1264). Man nimmt an, daß PARP eine Rolle bei der Reparatur von DNA-Brüchen spielt (M.S. Satoh et al., *Nature* 1992, 356, 356-358). Schädigungen oder Brüche der DNA-Stränge aktivieren das Enzym PARP, das, wenn es aktiviert ist, die Übertragung von ADP-Ribose aus NAD katalysiert (S. Shaw, *Adv. Radiat. Biol.*, 1984, 11, 1-69). Dabei wird Nikotinamid aus NAD freigesetzt. Nikotinamid wird unter Verbrauch des Energieträgers ATP von anderen Enzymen wieder in NAD umgewandelt. Eine Überaktivierung von PARP hätte dementsprechend einen unphysiologisch hohen Verbrauch von ATP zur Folge und dies führt im Extremfall zu Zellschädigungen und Zelltod.

Es ist bekannt, daß Radikale wie Superoxid-Anion, NO und Wasserstoffperoxid in Zellen zu DNA-Schädigungen führen können und damit PARP aktivieren. Die Bildung von großen Mengen an Radikalen wird bei einer Reihe von pathophysiologischen Zuständen beobachtet und man geht davon aus, daß diese Anhäufung von Radikalen zu den beobachteten Zell- bzw Organschäden führen oder beitragen. Dazu zählen zum Beispiel ischämische Zustände von Organen wie im Schlaganfall, Herzinfarkt (C. Thiernemann et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1997, 94, 679-683) oder Ischämie der Nieren, aber auch Reperfusionsschäden wie sie zum Beispiel nach der Lyse von Herzinfarkt auftreten (s. oben: C. Thiernemann et al.). Die Hemmung von dem Enzym PARP könnte demzufolge ein Mittel sein, um diese Schäden zum mindestens zum Teil zu verhindern oder abzumildern. PARP-Inhibitoren könnten somit ein neues Therapieprinzip zur Behandlung von einer Reihe von Krankheiten darstellen.

Das Enzym PARP beeinflußt die Reparatur von DNA-Schäden und könnte somit auch in der Therapie von Krebs-Erkrankungen eine Rolle spielen, da in Kombination mit cytostatisch wirksamen Stoffen ein höheres Wirkpotential gegenüber Tumorgewebe beobachtet wurde (G. Chen et al. *Cancer Chemo. Pharmacol.* 1988, 22,

303). Nicht limitierende Beispiele für Tumoren sind Leukämie, Glioblastome, Lymphome, Melanome, Mama und Cervicalkarzinome.

Zudem wurde gefunden, daß PARP-Inhibitoren immunsuppressive Wirkung zeigen können (D. Weltin et al. *Int.J.Immunopharmacol.* 1995, 17, 265-271).

Es wurde ebenfalls entdeckt, daß PARP bei immunologischen Erkrankungen bzw. Krankheiten, in denen das Immunsystem eine wichtige Rolle spielt, wie zum Beispiel rheumatoide Arthritis und septischer Schock, involviert ist, und daß PARP-Inhibitoren einen günstigen Effekt auf den Krankheitsverlauf zeigen können (H. Kröger et al. *Infammation* 1996, 20, 203-215; W. Ehrlich et al. *Rheumatol. Int.* 1995, 15, 171-172; C. Szabo et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1998, 95, 3867-3872; S. Cuzzocrea et al. *Eur. J. Pharmacol.* 1998, 342, 67-76). Unter PARP im Sinne dieser Erfindung werden auch Isoenzyme des oben beschriebenen PARP-Enzyms verstanden.

Weiterhin zeigte der PARP-Inhibitor 3-Aminobenzamid protektive Effekte in einem Modell für den Kreislaufschock (S. Cuzzocrea et al., *Br. J. Pharmacol.* 1997, 121, 1065-1074).

Ebenfalls gibt es experimentelle Hinweise, dass Inhibitoren des Enzymes PARP als Mittel zur Behandlung von Diabetes mellitus nützlich sein könnten (V. Burkart et al. *Nature Med.* 1999, 5, 314-319).

Benzimidazole sind vielfach beschrieben worden. So sind in DE 38 30 060 alkylierte Derivate als Inhibitoren der Erythrozytenaggregation offengelegt. In DE 35 22 230 ist ein Ester-Derivat vom 2-Phenylbenzimidazol als Inhibitor der Plättchenaggregation aufgeführt. Halogen-substituierte 2-Phenylbenzimidazole, die am Phenyl-Ring substituierte Amin-Reste tragen, sind in WO 98/06703 als MCP-1-Antagonisten beschrieben worden.

Ebenfalls sind 2-Phenyl-benzimidazole bekannt, bei denen die Benzimidazol-Gruppe durch eine Amid-Gruppe substituiert ist. 5-Amido-Derivate des 2-Phenylbenzimidazols, die am Phenyl-Ring Alkyloxy-Reste tragen, sind in WO 94/12461 als Inhibitoren der cAMP-Phosphodiesterase beschrieben worden. Für analoge Derivate wurde in DE 35 46 575 (z.B. Beispiel 15) gefunden, daß diese Verbindungen positiv inotrope Effekte auslösen. Ebenfalls 4-Amido-Derivate, die in 3-Stellung ein Pyridyl-Rest tragen, sind in WO 97/48697 als Inhibitoren der cAMP-Phosphodiesterase aufgeführt.

- Benzimidazole, die in 4-Stellung Amido-Gruppen tragen, mit heterocyclischen Ringen in 2-Stellung sind ebenfalls bekannt, zum Beispiel in Denn W.A. et al., J. Med. Chem. 1990, 33, 814-819. Dort sind zum Beispiel Benzimidazole mit Thiophen-Ringen, mit
- 5 Pyridin-Ringe, Furan-Ringe und Pyrrol-Ringen in 2-Stellung beschrieben, allerdings tragen die Amido-Gruppen in 4-Stellung am Benzimidazol weitere Alkyl-Amino-Reste, die wichtig für die dort erwähnte zytotoxische Wirkung ist, für eine inhibitorische Wirkung gegenüber dem Enzym PARP sind diese Substitutionen am
- 10 Amid-Rest jedoch äußerst ungünstig und führen in der Regel zu inaktiven Verbindungen (s.S. 728 in M.J. Suto et al., Drugs of the Future, 1991, 16, 723-739)

- Die Synthese von 2-Phenyl-benzimidazol-4-amiden ist in J. Chem. Soc. Perkin Trans 1, 1979, 2303-2307 beschrieben worden. Analoge
- 15 Verbindungen, die am Amid-Rest noch eine substituierte Alkyl-Kette tragen, und die cytotoxische Wirkung haben sollen, sind in J. Med. Chem. 1990, 33, 814-819 aufgeführt. In WO 97/04771 sind dagegen Benzimidazol-4-amide aufgeführt, die das PARP hemmen.
- 20 Insbesondere sind Derivate dort als wirksam beschrieben, die einen Phenyl-Ring in 2-Stellung tragen, wobei der Phenyl-Ring noch mit einfachen Substituenten wie Nitro, Methoxy und CF_3 , substituiert sein kann. Obwohl diese Substanzen zum Teil gute Hemmung des Enzyms PARP zeigen, haben die dort beschriebenen
- 25 Derivate als Nachteil, daß sie nur wenig oder keine Löslichkeit in wäßrigen Lösungen zeigen und somit nicht als wäßrige Lösung appliziert werden können.

- In einer Reihe von Therapien wie Schlaganfall werden die Wirk-
- 30 stoffe intravenös als Infusionslösung appliziert. Dazu ist es notwendig, Substanzen, hier PARP-Inhibitoren, zur Verfügung zu haben, die ausreichende Wasserlöslichkeit bei physiologischen pH-Werten oder angenäherten pH-Werten (z.B. pH-Werten von 5-8) aufweisen, so daß eine Infusionslösung hergestellt werden kann.
- 35 Viele der beschriebenen PARP-Inhibitoren, insbesondere die besser wirksamen PARP-Inhibitoren, haben jedoch den Nachteil, daß sie nur geringe oder keine Wasserlöslichkeit bei diesen pH-Werten zeigen und somit nicht für eine intravenöse Applikation in Frage kommen. Derartige Wirkstoffe können nur mit Hilfsstoffen, die
- 40 die Wasserlöslichkeit vermitteln sollen, appliziert werden (vgl. WO 97/04771). Diese Hilfsstoffe, zum Beispiel Polyethylenglykol und Dimethylsulfoxid, verursachen häufig Nebeneffekte oder sind sogar unverträglich. Gut wirksame PARP-Inhibitoren mit ausreichender Wasserlöslichkeit sind bisher nicht beschrieben
- 45 worden.

- Benzimidazole, die in 5-Stellung eine Carbonsäureester- bzw. eine Carbonsäureamidgruppe tragen und gleichzeitig in 2-Stellung heteroaromatische Ringe tragen, sind selten beschrieben worden, so z.B. Thiazole (JP 4001631) und Chinoline (WO 9820007).
- 5 Benzimidazole, die am Benzo-Ring zum Beispiel Methyl-Gruppen tragen oder am Benzo-Ring weitere anellierte Benz-Ringe haben oder sogar unsubstituiert sind, sind schon öfter mit heteroaromatischen Ringen in 2-Stellung beschrieben worden, so zum Beispiel Indole (V. Ketarev et al., Chem. Heterocycl. Comp. 1980, 16, 501-506), Chinoline (J. Gosh, J. Ind. Chem. Soc. 1938, 15, 89), Pyridine (T. Hisano, Chem. Pharm. Bull 1982, 30, 2996-3004), Pyrimidine (H. Brederick et al., Chem. Ber. 1960, 93, 2410-2414) und Pyrrole (GB 966,796).
- 10
- 15 Benzimidazole mit heteroaromatischen Ringen wie Pyridin, Furan Thiophen und Pyrrol in 2-Stellung, die in 4-Stellung Karbonsäure-Derivate tragen wurden in W.A. Denny et al., J. Med. Chem. 1990, 33, 814-819 als potentielle Zytostatika beschrieben. Dabei sind aber als Karbonsäure-Derivate nur die Karbonsäure selbst und
- 20 Amide, die am N-Atom noch Alkylamin-Reste tragen, hergestellt und erwähnt worden.

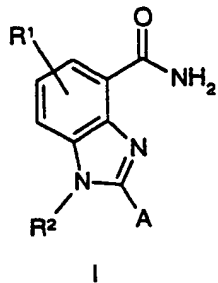
- Es wurde überraschenderweise gefunden, daß Benzimidazole, die am Imidazol-Ring auch heteroaromatische Ringe und die in 4-Stellung
- 25 eine primäre Karbonsäureamid-Gruppe tragen, also im Gegensatz zu W.A. Denny et al (s. oben) keine weiteren Reste am Säureamid-N-Atom tragen, gut wirksame Inhibitoren für das Enzym PARP darstellen. Durch den weiteren Einbau von chemischen Resten wie aliphatischen Aminen kann durch eine Salzbildung, zum Beispiel
- 30 mit Säuren, zusätzlich eine deutlich verbesserte Wasserlöslichkeit erreicht werden.

- In der vorliegenden Erfindung werden neue Benzimidazol-Derivate der allgemeinen Formeln I und II beschrieben, die gegenüber den
- 35 bereits beschriebenen Verbindungen Vorteile zeigen und potente PARP-Inhibitoren darstellen und zum Teil auch ausreichende Wasserlöslichkeit zeigen, die eine Applikation als Infusionslösung ermöglicht.

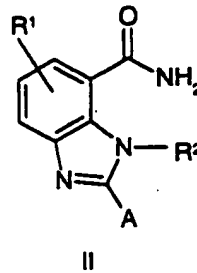
5

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind substituierte Benzimidazole der allgemeinen Formeln I und II:

5



bzw.



10

worin

15 A Naphthalin, aromatischer Heteromonocyclus, aromatischer oder
teilaromatischer Heterobicyclus und Heterotricyclus bedeutet,
wobei die Ringsysteme maximal 15 Kohlenstoffatome und bis zu
4 Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe N,O,S enthalten und
Cyclen zusätzlich noch bis zu 2 Oxogruppen tragen können und
20 A noch mit bis zu drei unterschiedlichen oder gleichen Resten
R³ und zusätzlich einem Rest R⁴ substituiert sein kann und

25 R¹ Wasserstoff, Chlor, Fluor, Brom, Jod, verzweigtes und
unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, OH, Nitro, CF₃, CN, NR¹¹R¹²,
NH-CO-R¹³, O-C₁-C₄-Alkyl, wobei R¹¹ und R¹² unabhängig von-
einander Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl bedeuten und R¹³ Wasser-
stoff, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkyl-Phenyl oder Phenyl bedeuten,
und

30 R² Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl und

35 R³ Wasserstoff, Chlor, Brom, Iod, Fluor, CF₃, OCF₃, Nitro, NH₂,
CO-R⁸, CO₂-R⁸, SO₂-R⁸, OH, O-C₁-C₄-Alkyl, O-C₀-C₄-Alkyl-Phenyl,
eine C₁-C₆-Kette, die gesättigt, ungesättigt oder partiell un-
gesättigt sein kann, und noch mit einem Rest R³³ substituiert
sein kann, Phenyl, wobei die Phenyl-Ringe noch mit bis zu
drei gleichen oder verschiedenen Resten R³¹ substituiert sein
können, und Pyridyl, den mit bis zu drei Resten R³² substi-
tuiert sein kann, und

40 R³¹ OH, C₁-C₆-Alkyl, O-C₁-C₄-Alkyl, Chlor, Brom, Jod, Fluor, CF₃,
Nitro, NH₂, und

R³² OH, C₁-C₆-Alkyl, O-C₁-C₄-Alkyl, Chlor, Brom, Iod, Fluor, CF₃,
Nitro, NH₂, CN, und

45

R³³ CO-NH-R⁸, OH, O-C₁-C₆-Alkyl, O-CO-R⁸, und

R^4 $-(D)_p-(E)_s-(CH_2)_q$ -B bedeutet, wobei

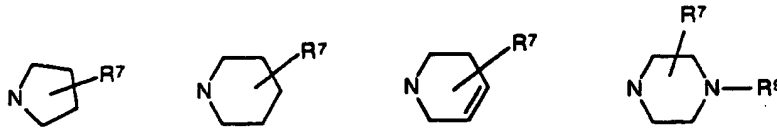
D S, NR^{43} und O

5 E Phenyl und

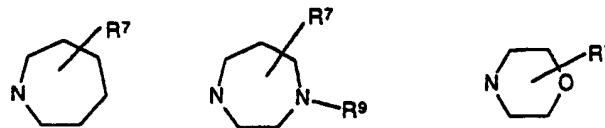
s 0 und 1 und

B $NR^{41}R^{42}$ und

10



15



20 bedeutet, wobei

p 0 und 1 bedeuten kann und

q 0, 1, 2, 3 oder 4 sein kann, und

25

R^{41} Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, $(CH_2)_r$ -G und

R^{42} Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, $-CO-R^8$, SO_2-R^8 , CO_2-R^8 , $-(C=N)-R^8$ und $-(C=N)-NHR^8$ und

30

R^{41} und R^{42} einen Phthaloyl-Rest bilden können und

R^{43} Wasserstoff und C_1 - C_4 -Alkyl und

35 r 0, 1, 2, 3, 4 und

G Phenyl, der noch maximal zwei Reste R tragen kann, $NR^{11}R^{12}$, $NH-C_1-C_4$ -Alkyl-Phenyl, Pyrrolidin, Piperidin, 1,2,5,6-Tetrahydropyridin, Morpholin, Homopiperidin, Piperazin, das noch mit einem Alkyl-Rest C_1 - C_6 -Alkyl substituiert sein kann, und Homopiperazin, das noch mit einem Alkyl-Rest C_1 - C_6 -Alkyl substituiert sein kann, und

40

R^7 Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, Phenyl, wobei der Ring noch mit bis zu zwei Resten R^{71} substituiert sein kann, und

45

- R⁷¹ OH, C₁-C₆-Alkyl, O-C₁-C₄-Alkyl, Chlor, Brom, Jod, Fluor, CF₃, Nitro, NH₂, und
- 5 R⁸ C₁-C₆-Alkyl, CF₃, NR¹¹R¹², Phenyl, C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, wobei der Ring noch mit bis zu zwei Resten R⁸¹ substituiert sein kann, und
- R⁸¹ OH, C₁-C₆-Alkyl, O-C₁-C₄-Alkyl, Chlor, Brom, Jod, Fluor, CF₃, Nitro, NH₂, und
- 10 R⁹ Wasserstoff, CO-R⁸, SO₂-R⁸, CO₂-R⁸, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₄-Alkyl-Phenyl und Phenyl, wobei die Phenyl-Ring- noch mit bis zu zwei Resten R⁹¹ substituiert sein kann, und
- 15 R⁹¹ OH, C₁-C₆-Alkyl, O-C₁-C₄-Alkyl, Chlor, Brom, Jod, Fluor, CF₃, Nitro, NH₂, und sein kann,
- sowie ihre tautomeren Formen, möglichen enantiomeren und diastereomeren Formen, und deren Prodrugs.
- 20 Bevorzugt werden die Verbindungen der Formel I und II, wobei
- R¹ Wasserstoff und
- R² Wasserstoff und C₁-C₄-Alkyl und
- 25 D NR⁴³ und O und
- p 0 und 1 und s 0 und q 0, 1 und 2, wenn p = 0 ist, oder q 2 und 3, wenn p = 1 ist, und
- R⁴² und R⁴³, unabhängig voneinander, Wasserstoff und C₁-C₄-Alkyl und
- 30 R⁷ Wasserstoff und Phenyl und
- R⁹ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl und C₀-C₄-Alkyl-Phenyl sein kann.

- Bevorzugte Bedeutung von A sind Indol, Benzimidazol, Pyrrol, Imidazol, Furan, Thiophen, Benzothiophen, Benzofuran, Pyrazol,
- 35 Thiazol, Benzothiazol, Phthalimid, Indazol, Benzotriazol, Phthalizin Indolin, Isoindolin, Pyridin, Chinolin, Pyrimidin, Pyridazin, Isochinolin, Chinoxalin, Chinazolin, Naphthalin, Iso-oxazol, Oxazol, Imidazopyridin, Pyrazin.
- 40 Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I und II, wobei A folgende Bedeutung hat:

- Pyridin, Thiophen, Thiazol, Furan, Indol, Oxazol, Pyrazol, Pyrrol, Benzofuran, Imidazol, Benzothiophen, Isoxazol, Pyrazin, Py-
- 45 rimidin, Pyridazin, Chinolin, und der Heterocyclus mit bis zu drei Resten R³ und einen Rest R⁴ substituiert sein kann, wobei

- 5 R^3 Wasserstoff, Chlor, Brom, Iod, Fluor, COR^8 , CO_2R^8 , SO_2R^8 , eine C_1-C_6 -Kette, die gesättigt, ungesättigt oder partiell ungesättigt sein kann, und noch mit einer Gruppe $O-CO-R^8$ substituiert sein kann, C_1-C_6 -Alkyl-Phenyl, Phenyl, wobei die Phenyl-Ringe noch mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Resten R^{31} substituiert sein können, und Pyridyl, das mit bis zu drei Resten R^{32} substituiert sein kann, und
- 10 R^4 Wasserstoff und $(D)_p-(E)_s-(CH_2)_q-B$, und R^3 und R^4 nicht gleichzeitig Wasserstoff sind.

Bevorzugt sind Verbindungen nach Formel I und II, wobei A folgende Bedeutung hat:

- 15 Pyridin, Pyrazin, Pyrimidin, Pyridazin, Chinolin, Thiazol, Thiophen, Pyrrol und Pyrazol und der Heterocyclus mit einem Rest R^3 und einem Rest R^4 substituiert sein kann, wobei

- 20 R^3 Wasserstoff, Chlor, Brom, Iod, Fluor, C_1-C_4 -Alkyl, und
 R^4 $(D)_p-(E)_s-(CH_2)_q-B$ ist.

- 25 Besonders bevorzugt sind Verbindungen nach Formel I und II, wobei A Pyridin, Thiophen und Thiazol sein kann und der Heterocyclus mit einem Rest R^4 substituiert ist, wobei R^4 $(D)_p-(E)_s-(CH_2)_q-B$ ist, und R^3 Wasserstoff bedeutet.

- 30 Die Verbindungen der Formel I und II können als Racemate, als enantiomerenreine Verbindungen oder als Diastereomere eingesetzt werden. Werden enantiomerenreine Verbindungen gewünscht, kann man diese beispielsweise dadurch erhalten, daß man mit einer geeigneten optisch aktiven Base oder Säure eine klassische Racematspaltung mit den Verbindungen der Formel I und II oder ihren Zwischenprodukten durchführt.

- 35 Gegenstand der Erfindung sind auch zu Verbindungen der Formel I bzw. II mesomere oder tautomere Verbindungen.

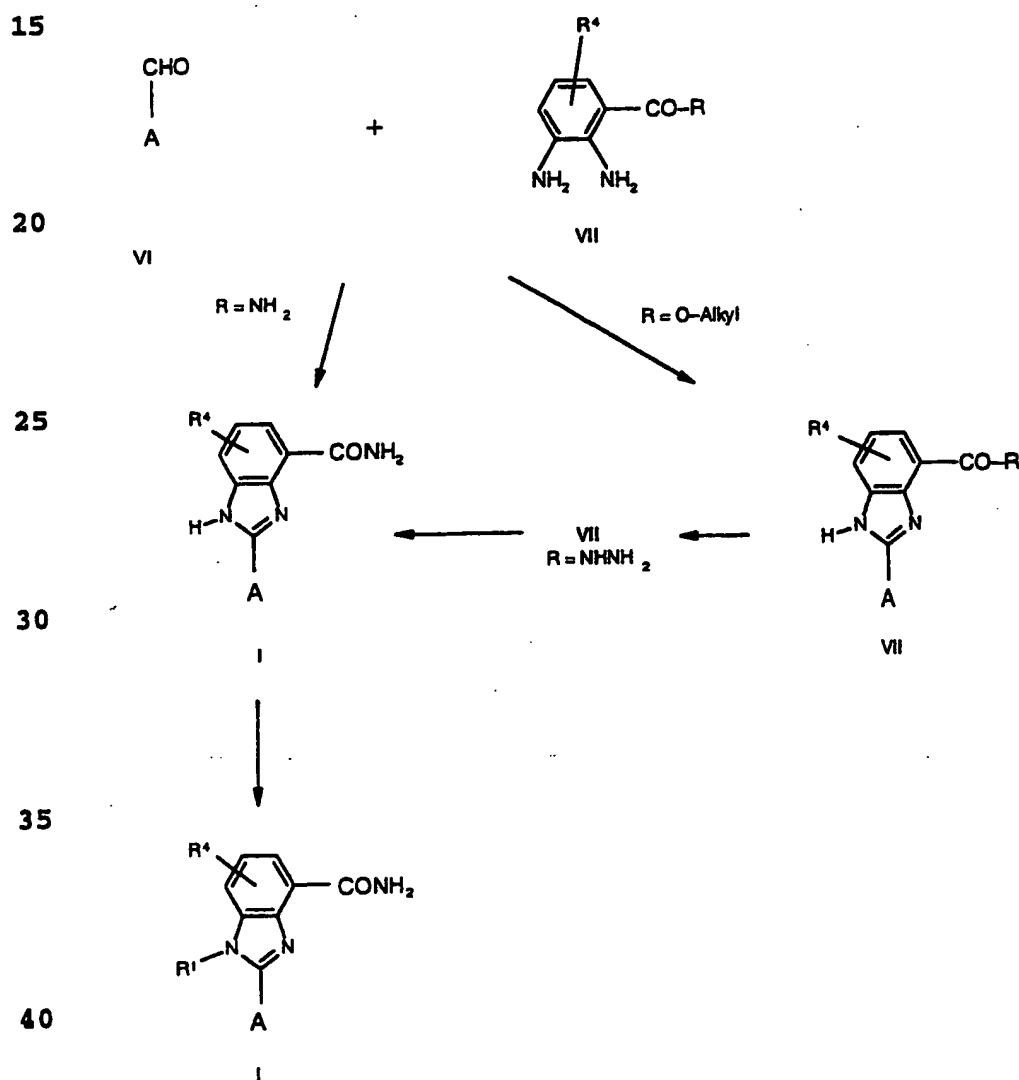
- 40 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind die physiologisch verträglichen Salze der Verbindungen I und II, die sich durch Umsatz von Verbindungen I mit einer geeigneten Säure oder Base erhalten lassen. Geeignete Säuren und Basen sind zum Beispiel in Fortschritte der Arzneimittelforschung, 1966, Birkhäuser Verlag, Bd.10, S. 224-285, aufgelistet. Dazu zählen zum Beispiel Salz-
 45 säure, Citronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Essigsäure, Ameisensäure, Maleinsäure, Fumar-

säure usw. bzw. Natriumhydroxid, Lithiumhydroxid, Kaliumhydroxid und Tris.

Unter Prodrugs werden solche Verbindungen verstanden, die in vivo
5 in Verbindungen der allgemeinen Formel I und II metabolisiert
werden. Typische Prodrugs sind Phosphate, Carbamate von Amino-
säuren, Ester und andere.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Benzimidazole I und II kann
10 auf verschiedenen Wegen erfolgen und wurde in den Synthes-
schemata 1-3 skizziert.

Syntheseschema 1



Durch Kondensation des Benzaldehyds mit Phenylendiaminen erhält man das Benzimidazol VII, wobei man bevorzugt in polaren Lösungsmitteln wie Ethanol oder Dimethylformamid und Zusatz von Säuren wie Essigsäure bei erhöhter Temperatur arbeitet, in der Regel 80 bis 120°C. Günstig für die Reaktion ist der Zusatz von schwachen

Oxidationsmittel wie Kupfer-II-Salzen, die als wäßrige Lösung zugesetzt werden.

Syntheschema 2

5

10

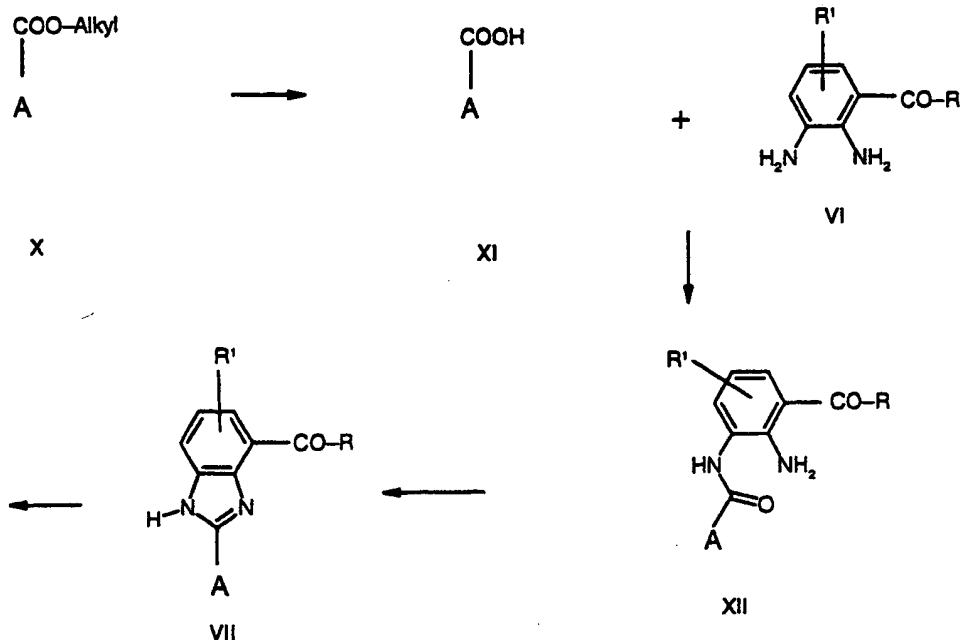
15

20

35

40

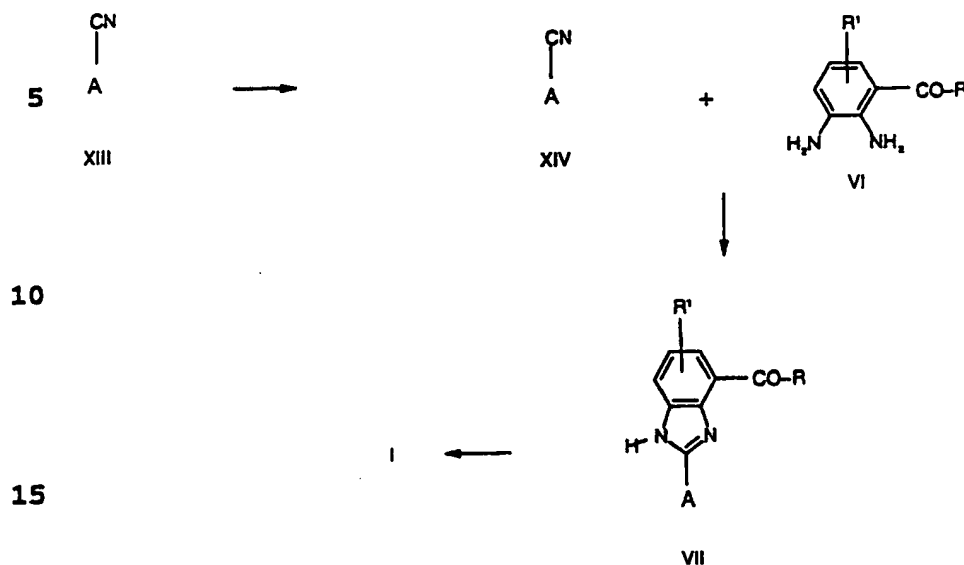
45



Wenn in dem Phenylendiamin VIII R = NH₂ ist, entstehen bei der
 25 Kondensation direkt erfindungsgemäße Verbindungen I. Ansonsten
 kann man, falls R = O-Alkyl ist, diesen Ester mit Ammoniak, bei
 gegebenenfalls erhöhter Temperatur und erhöhtem Druck, zum Amid I
 umsetzen. Alternativ kann man den Ester VIII mit Hydrazin in
 polaren Lösungsmitteln wie die Alkohole Butanol und Ethanol oder
 30 auch Dimethylformamid, bei erhöhten Temperaturen, vorzugsweise
 80-130°C, umsetzen, wobei ein Hydrazid VIII (R = NHNH₂) anfällt,
 das danach noch unter reduktiven Bedingungen, wie mit Raney-
 Nickel in Alkoholen unter Rückfluß, zum Amid I reduziert werden
 kann.

11

Syntheseschema 3



- Alternativ zu den im Schema 1 gezeigten Benzaldehyden VI kann man
- 20 auch Benzoesäuren wie XI (siehe Schema 2) oder Benzonitrile wie XIV (siehe Schema 3) anstelle des Benzaldehyds einsetzen. Die Herstellung dieser Derivate erfolgt analog zur Herstellung der substituierten Benzaldehyde VI. Ausgehend von XI erfolgt die Kondensation zu VII in zwei Stufen. Zuerst wird die Benzoe-
- 25 säure XI mit dem Anilin VI in einer peptidartigen Kupplung zum Amid XII umgesetzt. Dabei arbeitet man nach üblichen Bedingungen, die zum Beispiel im Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, 4. Aufl., E5, Kap. V bzw. C.R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publisher, 1989, Seite 972f. aufgelistet
- 30 sind. Der Ringschluß erfolgt zum Benzimidazol erfolgt danach bei erhöhter Temperatur, zum Beispiel 60 bis 180°C, mit oder ohne Lösungsmitteln wie Dimethylformamid, unter Zusatz von Säuren wie Essigsäure oder direkt in Essigsäure selbst.
- 35 Die Reaktion des Phenylendiamins VI mit einem Benzonitril XIV erfolgt ebenfalls unter üblichen Bedingungen. Dabei kann man in Lösungsmitteln wie Dimethylformamid unter Zusatz von Säuren oder auch in Polyphosphorsäure bei erhöhter Temperatur wie 60 bis 200°C arbeiten. Allerdings kann man auch die üblichen Methoden zur
- 40 Herstellung von Amidinen aus Benzonitrilen anwenden, wie sie in Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, E5, S. 1304 f., J. Amer. Chem. Soc. 1957, 427 und J. Org. Chem. 1987, 1017 beschrieben sind.

Die oben genannten substituierten Benzimidazole I und II stellen Inhibitoren des Enzyms Poly(ADP-ribose)polymerase oder PARP (EC 2.4.2.30) dar.

- 5 Die inhibitorische Wirkung der substituierten Benzimidazole I und II kann mit einem in der Literatur bereits bekannten Enzymtest ermittelt werden, wobei als Wirkmaßstab ein K_i -Wert ermittelt wird. Die Benzimidazole I und II wurden in dieser Weise auf Hemmwirkung des Enzyms Poly(ADP-ribose)polymerase oder PARP (EC 2.4.2.30) gemessen.

- Die substituierten Benzimidazole der allgemeinen Formeln I und II stellen Inhibitoren der Poly(ADP-ribose)polymerase (PARP) bzw. wie es auch genannt wird Poly(ADP-ribose)synthase (PARS) dar und können somit zur Behandlung und Prophylaxe von Krankheiten, die mit einer erhöhten Enzymaktivität dieser Enzyme verbunden sind, dienen.

- Neben dem Enzym PARP sind auch PARP-Isoenzyme bekannt, wie z.B. PARP II und PARP III (WO 99/64572).

Überraschenderweise zeigten die Benzimidazole I und II auch Hemmwirkung des Enzyms PARP II.

- 25 Im Hinblick auf höhere Verträglichkeit und geringere Nebenwirkungen von Arzneimitteln ist eine selektive Hemmung der PARP-Enzyme wünschenswert.

- Während das in WO 97/04771 beschriebene 2-Phenylbenzimidazol-4-carboxamid (NU 1070) die Enzyme PARP und PARP II mit K_i -Werten der gleichen Größenordnung hemmt, zeigen die Benzimidazole I und II verbesserte Selektivitäten in der Hemmung von PARP und PARP II.

- 35 Die Verbindungen der Formeln I und II können zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Schädigungen nach Ischämien und zur Prophylaxe bei erwarteten Ischämien verschiedener Organe eingesetzt werden.

- 40 Die vorliegenden Benzimidazole der allgemeinen Formel I und II können danach zur Behandlung und Prophylaxe von neurodegenerativen Krankheiten, die nach Ischämie, Trauma (Schädel-Hirntrauma), Massenblutungen, Subarachnoidal-Blutungen und Stroke auftreten, und von neurodegenerativen Krankheiten wie multipler Infarkt-Dementia, Alzheimer Krankheit, Huntington Krankheit und von Epilepsien, insbesondere von generalisierten epileptischen Anfällen, wie zum Beispiel Petit mal und tonisch-clonische An-

13

- fälle und partiell epileptischen Anfällen, wie Temporal Lope, und komplex-partiellen Anfällen, und weiterhin zur Behandlung und Prophylaxe von Schädigungen des Herzens nach cardialen Ischämien und Schädigungen der Nieren nach renalen Ischämien, zum Beispiel
- 5 der akuten Niereninsuffizienz, des akuten Nierenversagens oder von Schädigungen, die während und nach einer Nierentransplantation auftreten, dienen. Weiterhin können die Verbindungen der allgemeinen Formeln I und II zur Behandlung des akuten Myocardinfarkts und Schädigungen, die während und nach dessen
- 10 medikamentöser Lyse auftreten (zum Beispiel mit TPA, Reteplase, Streptokinase oder mechanisch mit einem Laser oder Rotablator) und von Mikroinfarkten während und nach Herzklappenersatz, Aneurysmenresektionen und Herztransplantationen dienen. Ebenfalls können die vorliegenden Benzimidazole I bzw. II zur Behandlung
- 15 einer Revascularisation kritisch verengter Koronararterien, zum Beispiel bei der PCTA und Bypass-Operationen, und kritisch verengter peripherer Arterien, zum Beispiel Beinarterien, dienen. Zudem können die Benzimidazole I bzw. II bei der Chemotherapie von Tumoren und deren Metastasierung nützlich sein und zur
- 20 Behandlung von Entzündungen und rheumatischen Erkrankungen, wie z.B. rheumatischer Arthritis und auch zur Behandlung von Diabetes mellitus dienen.

- Die erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitungen enthalten neben
- 25 den üblichen Arzneimittel-hilfsstoffen eine therapeutisch wirksame Menge der Verbindungen I und II.

- Für die lokale äußere Anwendung, zum Beispiel in Puder, Salben oder Sprays, können die Wirkstoffe in den üblichen
- 30 Konzentrationen enthalten sein. In der Regel sind die Wirkstoffe in einer Menge von 0,001 bis 1 Gew.-%, vorzugsweise 0,001 bis 0,1 Gew.-% enthalten.

- Bei der inneren Anwendung werden die Präparationen in Einzeldosen
- 35 verabreicht. In einer Einzeldosis werden pro kg Körpergewicht 0,1 bis 100 mg gegeben. Die Zubereitungen können täglich in einer oder mehreren Dosierungen je nach Art und Schwere der Erkrankungen verabreicht werden.

- 40 Entsprechend der gewünschten Applikationsart enthalten die erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitungen neben dem Wirkstoff die üblichen Trägerstoffe und Verdünnungsmittel. Für die lokale äußere Anwendung können pharmazeutisch-technische Hilfsstoffe, wie Ethanol, Isopropanol, oxethyliertes Ricinusöl, oxethyliertes
- 45 Hydriertes Ricinusöl, Polyacrylsäure, Polyethylenglykol, Polyethylenglykosteart, ethoxylierte Fettalkohole, Paraffinöl, Vaseline und Wollfett, verwendet werden. Für die innere Anwendung

eignen sich zum Beispiel Milchzucker, Propylenglykol, Ethanol, Stärke, Talk und Polyvinylpyrrolidon.

Ferner können Antioxidationsmittel wie Tocopherol und butyliertes
 5 Hydroxyanisol sowie butyliertes Hydroxytoluol, geschmacks-
 verbessernde Zusatzstoffe, Stabilisierungs-, Emulgier- und
 Gleitmittel enthalten sein.

Die neben dem Wirkstoff in der Zubereitung enthaltenen Stoffe
 10 sowie die bei der Herstellung der pharmazeutischen Zubereitungen
 verwendeten Stoffe sind toxikologisch unbedenklich und mit dem
 jeweiligen Wirkstoff verträglich. Die Herstellung der Arznei-
 mittelzubereitungen erfolgt in üblicher Weise, zum Beispiel durch
 Vermischung des Wirkstoffes mit anderen üblichen Trägerstoffen
 15 und Verdünnungsmitteln.

Die Arzneimittelnzubereitungen können in verschiedenen Applikati-
 onsweisen verabreicht werden, zum Beispiel peroral, parenteral
 wie intravenös durch Infusion, subkutan, intraperitoneal und to-
 20 pisch. So sind Zubereitungsformen wie Tabletten, Emulsionen,
 Infusions- und Injektionslösungen, Pasten, Salben, Gele, Cremes,
 Lotionen, Puder und Sprays möglich.

Beispiel A: Hemmung des Enzyms Poly(ADP-ribose)polymerase oder
 25 PARP (EC 2.4.2.30)

a) ELISA-Assay

Materialien:

30

ELISA Farbreagenz: TMB-Fertigmix SIGMA T-8540

Eine 96-well Mikrotiterplatte (FALCON Micro-Test IIIä Flexi-
 ble Assay Plate, # 3912) wurde mit Histonen (SIGMA, H-7755)
 35 beschichtet. Histone wurden hierfür in Carbonatpuffer (0,05 M
 Na_2HCO_3 ; pH 9,4) in einer Konzentration von 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ gelöst.
 Die einzelnen Wells der Mikrotiterplatte wurden mindestens
 2 Stunden bei Raumtemperatur oder über Nacht bei 4°C mit je
 150 μl dieser Histon-Lösung inkubiert. Anschließend werden
 40 die Wells durch Zugabe von 150 μl einer 1%igen BSA-Lösung
 (SIGMA, A-7888) in Carbonatpuffer für 2 Stunden bei Raum-
 temperatur blockiert. Es folgen drei Waschschrte mit Wasch-
 puffer (0,05 % Tween10 in 1x PBS; PBS (Phosphate buffered
 saline; Gibco, Best.-Nr. 10010): 0,21 g/l KH_2PO_4 , 9 g/l NaCl,
 45 0,726 g/l $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, pH 7,4). Waschschrte wurden
 durchweg mit einem Mikrotiterplatten-Waschgerät durchgeführt

(Mikrotiterplatten-Wäscher "Columbus", SLT-Labinstruments, Österreich).

5 Für die Enzymreaktion wurden eine Enzymreaktionslösung und eine Substratlösung jeweils als "Pre-Mix" benötigt. Die absolute Menge dieser Lösungen richtete sich nach der Anzahl der vorgesehenen Test-Well.

Zusammensetzung der Enzymreaktionslösung pro Well:

10

- 4 µl PARP-Reaktionspuffer (1 M Tris-HCl pH 8,0, 100 mM MgCl₂, 10 mM DTT)
- 20 ng PARP (human oder bovin)
- 4 µl aktivierte DNA (1 mg/ml; SIGMA, D-4522)
- 15 - ad 40 µl H₂O

Zusammensetzung der Substrat-Lösung pro Well:

20

- 5 µl PARP-Reaktionspuffer (10x)
- 0,8 µl NAD-Lösung (10 mM, SIGMA N-1511)
- 44 µl H₂O

25

Inhibitoren wurden in 1x PARP-Reaktionspuffer gelöst. DMSO, das gelegentlich zum Lösen von Inhibitoren in höheren Konzentrationen verwendet wurde, war bis zu einer Endkonzentration von 2 % unproblematisch. Für die Enzymreaktion wurden 40 µl der Enzymreaktionslösung pro Well vorgelegt und mit 10 µl Inhibitor-Lösung für 10 Minuten inkubiert. Anschließend wurde die Enzymreaktion durch Zugabe von 50 µl Substrat-Lösung pro Well gestartet. Die Reaktion wurde 30 Minuten bei Raumtemperatur durchgeführt und anschließend durch dreimaliges Waschen mit Waschpuffer gestoppt.

30

35

Als primäre Antikörper wurden spezifische Anti-Poly-(ADP-ribose) Antikörper in einer 1:5000 Verdünnung eingesetzt. Die Verdünnung erfolgte in Antikörper-Puffer (1 % BSA in PBS; 0,05 % Tween20). Die Inkubationszeit für den primären Antikörper betrug eine Stunde bei Raumtemperatur. Nach anschließendem dreimaligem Waschen mit Waschpuffer erfolgte eine einstündige Inkubation bei Raumtemperatur mit dem sekundären Antikörper (Anti-Maus-IgG, Fab-Fragmente, Peroxidase gekoppelt, Boehringer Mannheim, Best.-Nr. 1500.686; Anti-Rabbit-IgG, Peroxidase gekoppelt, SIGMA, Best.-Nr. A-6154) in einer 1:10000 Verdünnung in Antikörperpuffer. Nach dreimaligem Waschen mit Waschpuffer folgte die Farbreaktion unter Verwendung von 100 µl Farbreagenz (TMB-Fertigmix, SIGMA) pro Well für ca. 15 min. bei Raumtemperatur. Die Farbreaktion

40

45

wurde durch Zugabe von 100 µl 2M H₂SO₄ gestoppt. Danach wurde sofort im ELISA-Platten-Lesegerät ("Easy Reader" EAR340AT, SLT-Labinstruments, Österreich) gemessen (450 nm gegen 620 nm).

5

Für die Ermittlung des K_i-Wertes eines Inhibitors wurden verschiedene Konzentrationen zur Erstellung einer Dosis-Wirkungskurve herangezogen. Für eine bestimmte Inhibitor-konzentration werden 3fach-Werte erhoben. Arithmetische Mittelwerte werden mit Microsoft[®] Excel ermittelt. Die IC₅₀-Bestimmung erfolgt mit der Microcal[®] Origin Software (Vers. 5.0) ("Sigmoidal Fit"). Umrechnung der so berechneten IC₅₀-Werte auf K_i-Werte erfolgte durch Verwendung von "Eich-Inhibitoren". Die "Eich-Inhibitoren" wurden bei jeder Analyse mitgemessen. Der K_i-Werte der "Eich-Inhibitoren" wurde im gleichen Testsystem durch Dixon-Diagramm Analyse in der dem Fachmann geläufigen Weise ermittelt.

10

15

b) HTRF-(Homogenous time-resolved fluorescence) Assay

20

25

30

Beim HTFR-PARP-Assay werden Histone als Zielproteine der Modifikation durch PARP indirekt mit einem XL665-Fluorophor markiert. Der Antikörper wird direkt mit einem Europium-Kryptat markiert. Befindet sich das XL665-Fluorophor in einer unmittelbaren räumlichen Nähe, die durch eine Bindung an die Poly-(ADP-ribose) am Histon gewährleistet wird, dann ist eine Energieübertragung möglich. Die Emission bei 665 nm ist somit direkt proportional zu der Menge an gebundenem Antikörper, der wiederum der Poly-(ADP-ribose) Menge entspricht. Somit entspricht das gemessene Signal der PARP Aktivität. Die verwendeten Materialien sind, wenn nicht ausdrücklich angegeben, identisch mit denen im ELISA Assay (s.o.) verwendeten.

35

40

45

Histone (Sigma M7755) wurden in Hepes-Puffer (50 mM, pH = 7,5) zu 3 mg/ml gelöst. Biotinylierung erfolgte mit Sulfo-NHS-LC-Biotin (Pierce, # 21335T). Ein molares Verhältnis von 4 Biotin pro Histon wurde verwendet. Die Inkubationszeit betrug 90 Minuten (RT). Anschließend wurden die biotinylierten Histone über eine G25 SF HR10/10 Säule (Pharmacia, 17-0591-01) in Hepes Puffer (50 mM, pH = 7,0) aufgereinigt, um überschüssiges Biotinylierungsreagenz zu entfernen. Der Anti-Poly-(ADP-ribose)-Antikörper wurde mittels bifunktionaler Kopplungsreagenzien mit Europium-Kryptat markiert. (Lopez E. et al. Clin. Chem. 39/2, 196-201, 1993 US P 5,534,662) Die Reinigung erfolgte auf einer G25SF HR10/30 Säule. Ein molares Verhältnis von 3,1 Kryptaten pro Antikörper wurde erzielt. Die Ausbeute betrug 25 %.

Die Konjugate wurden in Gegenwart von 0,1 % BSA in Phosphatpuffer (0,1 M, pH = 7) bei -80°C gelagert.

Für die Enzymreaktion wurden pro Well zusammenpipettiert:

- 5
- 10 µl PARP-Lösung in PARP-HTRF-Reaktionspuffer (50 mM Tris-HCl pH 8,0, 10 mM MgCl₂, 1 mM DTT) mit 20 ng PARP (human oder bovin)
 - 10 µl aktivierte DNA (SIGMA D4522) in PARP-HTRF-Reaktionspuffer (50 µg/ml)
 - 10 µl biotinylierte Histone in PARP-HTRF-Reaktionspuffer (1,25 µM)
 - 10 µl Inhibitor in PARP-HTRF-Reaktionspuffer
- 10
- 15 Diese Reagenzien wurden 2 Minuten vorinkubiert, bevor die Reaktion durch Zugabe von
- 10 µl NAD-Lösung in PARP-HTRF-Reaktionspuffer (400 µM) gestartet wurde. Die Reaktionszeit betrug 30 Minuten bei Raumtemperatur.
- 20

Anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von

- 10 µl PARP-Inhibitor (25 µM, $K_i = 10$ nM) in "Revelation"-Puffer (100 mM Tris-HCl pH 7,2, 0,2 M KF, 0,05 % BSA)
- 25
- gestoppt.

Danach wurden zugegeben:

- 30
- 10 µl EDTA-Lösung (SIGMA, E-7889, 0,5 M in H₂O)
 - 100 µl Sa-XL665 (Packard Instruments) in "Revelation"-Puffer (15-31,25 nM)
 - 50 µl Anti-PAR-Kryptat in "Revelation"-Puffer
- 35 (1,6-3,3 nM).

- Nach 30 Minuten (bis 4 Stunden) konnte dann gemessen werden. Die Messung erfolgte auf einem "Discovery HTRF Microplate Analyzer" (Packard Instruments). Die Berechnung der K_i -Werte erfolgte wie beim ELISA Assay beschrieben.
- 40

Beispiel B: Bestimmung des Wasserlöslichkeit

- Eine zu messende Verbindung wird direkt in einem festgelegten Volumen Wasser gelöst und die entstandene Lösung mit einer Natriumacetat-Lösung auf pH-5-6 eingestellt, so daß die zu prüfende Konzentration des Wirkstoffs erreicht wird. Fall die
- 45

Meßsubstanz nicht als wasserlösliches Salz vorliegt, wurde diese in möglichst wenig Dimethylsulfoxid gelöst und anschließend mit Wasser verdünnt (Endkonzentration an Dimethylsulfoxid $\leq 1\%$), wonach auch hier der pH-Wert noch eingestellt wurde. Der potente
 5 PARP-Inhibitor NU 1076 (WO 97/04771) zeigte hier eine Löslichkeit $< 0,01\%$, wogegen das erfindungsgemäße Beispiel 1 eine Löslichkeit $> 0,5\%$ aufweist.

Die besten PARP-Inhibitoren der Erfindung sind die der Beispiele
 10 15, 16, 25, 36 und 37.

Beispiele

Beispiel 1

15

2-Pyridin-4-yl-benzimidazol-4-carbonsäureamid

a) 2-Pyridin-4-yl-benzimidazol-4-carbonsäureethylester

20 1 g (5,5 mMol) 2,3-Diaminobenzoessäureethylester und 0,7 ml (11,3 mMol) Essigsäure wurden in 15 ml Ethanol gelöst. Danach wurden 0,77 g (7,2 mMol) Pyridin-4-aldehyd, gelöst in 25 ml Ethanol, innerhalb von 30 Minuten zugetropft. Anschließend wurde eine Lösung aus 1,44 g (7,2 mMol) Kupfer-II-sulfat in
 25 20 ml Wasser zügig zugetropft. Alles wurde für 2 Stunden unter Rückfluß gekocht. Danach ließ man die Reaktionslösung auf 50°C abkühlen. Dann wurden 2,25 ml 32%iger Salzsäure zugegeben. Danach wurde eine Lösung aus 2,13 g (8,9 mMol)
 30 Natriumsulfid-Hydrat und 25ml Wasser vorsichtig in der Wärme zugetropft. Alles wurde noch für 10 Minuten gerührt. Der Reaktionsansatz wurde danach auf Eiswasser gegossen und der entstandene Niederschlag abfiltriert. Das Filtrat wurde mit wäßriger Natriumhydrogenkarbonat-Lösung alkalisch gestellt und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wurde mit
 35 Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Man erhielt 1,15 g des Produktes.

b) 2-Pyridin-4-yl-benzimidazol-4-carbonsäurehydrazid

40 1 g (3,7 mMol) des Produktes 1a wurden in 30 ml Butanol gelöst. 6 ml Hydrazinhydrat wurden zugegeben und alles für 8 h unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionslösung im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Ether ausgerührt und abgesaugt, wobei man 0,74 g des
 45 Produktes erhielt.

c) 2-Pyridin-4-yl-benzimidazol-4-carbonsäureamid

0,7 g (2,8 mMol) des Produktes 1b und 1,5 g Raney-Nickel (Aufschlammung in Wasser) wurden in 45 ml Dimethylformamid/Wasser(2/1) für 8 Stunden auf 100°C erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde filtriert und das Filtrat mit Wasser verdünnt, wobei ein Niederschlag ausfiel, der danach abgesaugt wurde. Man erhielt 0,16 g des Produktes.

¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 7,4 (1H), 7,85 (2H), 7,9 (1H), 8,2 (2H), 8,8(2H) und 9,2(1H)ppm.

Beispiel 2

2-Pyridin-4-yl-benzimidazol-4-carbonsäureamid x 2 Methansulfonsäure

61 mg (0,26 mMol) der Verbindung aus Beispiel 1 wurden in 1 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 25 mg (0,26 mMol) Methansulfonsäure, gelöst in 5 ml Wasser, versetzt. Anschließend wurde alles mit Wasser verdünnt und gefriergetrocknet. Man erhielt 58 mg des Produktes.

¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 2,6 (3H), 6,9 (1H), 7,1 (1H), 7,3-7,5 (3H), 7,8 (1H), 8,1 (1H), 8,8 (1H), 9,0 (1H) und 9,1 (1H) ppm.

Beispiel 3

2-(Benzimidazol-5-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

a) 2-(Benzimidazol-5-yl)-benzimidazol-4-carbonsäure

2 g (12 mMol) 2,3-Diaminobenzoesäuremethylester und 2 g (12 mMol) Benzimidazol-5-carbonsäure wurden nacheinander in 70 ml auf 90°C vorgewärmte Polyphosphorsäure eingetragen. Danach wurde alles für 1 Stunde auf 200°C erwärmt. Man kühlte anschließend den Reaktionsansatz auf 50 bis 60°C ab und goß ihn vorsichtig in Eiswasser. Der anfallende Niederschlag wurde abgesaugt und getrocknet. Man erhielt 2,7 g des Produktes.

b) 2-(Benzimidazol-5-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureethylester

2,6 g (9,3 mMol) des Produktes 3a wurden in 100 ml Ethanol gerührt und anschließend vorsichtig mit 10 ml konzentrierter Schwefelsäure versetzt. Alles wurde für 1 Stunde unter Rückfluß gekocht. Danach wurde die Reaktionslösung vorsichtig auf Eiswasser gegossen. Diese entstandene Lösung wurde mit wäßriger Natriumhydrogenkarbonat-Lösung alkalisch gestellt

und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wurde abgetrennt, getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Man erhielt 2,7 g des Produktes.

5 c) 2-(Benzimidazol-5-yl)-benzimidazol-4-carbonsäurehydrazid

2,6 g (8,5 mMol) des Produktes 3b wurden analog dem Verfahren aus 1b mit Hydrazinhydrat umgesetzt. Man erhielt 1,4 g des Produktes.

10

d) 2-(Benzimidazol-5-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

1,4 g des Produktes 3c wurden analog dem Verfahren aus 1c mit Raney-Nickel behandelt. Man erhielt 0,65 g des Produktes.

15

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): $\delta = 7,3$ (1H), 7,7-7,9 (5H), 8,2 (1H), 8,4 (1H), 8,5 (1H) und 9,5 (1H) ppm.

Beispiel 4

20 2-(1-(2(N,N-Diethylamino)-1-ethyl)benzimidazol-5-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid x 3 HCl

a) 1-(2(N,N-Diethylamino)-eth-1-yl)benzimidazol-5-carbonsäureethylester

25

5,4 g (28,4 mMol) Benzimidazol-5-carbonsäureethylester, 9,8 g (56,8 mMol) N(2-Chlor-1-ethyl)-N,N-diethylamin und 7,9 g (56,8 mMol) Kaliumkarbonat wurden in 100 ml Dimethylformamid für 4 Stunden bei 100°C erwärmt. Anschließend wurde

30

filtriert, das Filtrat im Vakuum eingeeengt und der anfallende Rückstand chromatographisch (Fließmittel: Essigester/Aceton = 1/1) gereinigt. Man erhielt 2,6 g eines Isomerengemisches, in dem neben dem Produkt auch 3-(2(N,N-Diethylamino)-1-ethyl)-benzimidazol-5-carbonsäureethylester enthalten ist.

35

b) 1-(2(N,N-Diethylamino)-eth-1-yl)benzimidazol-5-carbonsäure x 2 HCl

40

2,5 g (8,6 mMol) des Produktes 4a wurden in 50 ml Ethanol gelöst, mit 50ml 1M Natronlauge versetzt und alles für 1 Stunde unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionslösung mit verdünnter Salzsäure neutralisiert und alles im Vakuum eingeeengt. Der so erhaltene Rückstand wurde mit einem Gemisch aus Tetrahydrofuran und Methanol (1/1) ausgerührt

45

und filtriert. Das Filtrat wurde im Vakuum eingeeengt, anschließend in Wasser gelöst, mit zwei Äquivalenten Salz-

säure versetzt und gefriergetrocknet. Man erhielt 3,4 g des Isomerengemisches.

- 5 c) 2-Amino-3(1-(2(N,N-diethylamino)-eth-1-yl)benzimidazol-5-yl)-amido-benzoesäure-methylester

10 Zu 3,3 g (9,9 mMol) des Produktes 4b in 100 ml wasserfreiem Dimethylformamid wurden bei Raumtemperatur nacheinander 1,6 g (9,9 mMol) 2,3-Diaminobenzoessäuremethylester, 0,44 g (3,3 mMol) N-Hydroxybenzotriazol (HOBt) und 6,2 ml (44,4 mMol) Triethylamin gegeben. Anschließend wurden bei 15°C portionsweise 1,9 g (9,9 mMol) N'-(3-Dimethylamino-propyl)-N-ethylcarbodiimid (EDC) zugefügt. Alles wurde noch 15 für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend der Reaktionsansatz im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde zwischen Wasser und Essigester verteilt. Die wäßrige Phase wurde abgetrennt, mit wäßriger Natriumhydrogenkarbonat-Lösung alkalisiert und mit Essigester extrahiert. Diese organische 20 Phase wurde abgetrennt, mit Aktivkohle behandelt, filtriert, getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhielt 1,5 g des Produktes als Isomerengemisch.

- 25 d) 2-(1-(2(N,N-Diethylamino)-eth-1-yl)benzimidazol-5-yl)-benzimidazol-4-carbonsäure-methylester

1,5 g des Produktes 4c wurden in 75 ml Essigsäure für 1 Stunde unter Rückfluß gekocht. Anschließend wurde alles im Vakuum eingeengt. Man erhielt 2,2 g des Produktes.

- 30 e) 2-(1-(2(N,N-Diethylamino)-eth-1-yl)benzimidazol-5-yl)-benzimidazol-4-carbonsäurehydrazid

2,2 g des Produktes 4d wurden analog dem Verfahren 1b mit Hydrazinhydrat umgesetzt. Man erhielt ein Rohprodukt, das 35 ungereinigt weiter umgesetzt wurde.

- f) 2-(1-(2(N,N-Diethylamino)-eth-1-yl)benzimidazol-5-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid x 3 HCl

40 Das Produkt aus 4e wurde analog dem Verfahren 1c mit Raney-Nickel behandelt. Das Rohprodukt wurde zuletzt in warmen Isopropanol gelöst und mit wenig isopropanolische Chlorwasserstoff-Lösung versetzt. Beim Abkühlen kristallisierte das Produkt aus. Man erhielt 0,98 g des Isomerengemisches.

45 MS: m/e = 376 (M⁺).

Beispiel 5

2-(1(2(N,N-Diethylamino)-eth-1-yl)indol-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

5

a) 1-(2-N,N-Diethylamino-eth-1-yl)indol-3-aldehyd

10 Zu einer Lösung aus 5 g (34,5 mMol) Indol-3-aldehyd in 100 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gab man bei 0°C portionsweise 1,1 g (45,4 mMol) Natriumhydrid (80%ig) zu. Alles wurde noch für 15 Minuten gerührt. Anschließend wurden 7,4 g (68,9 mMol) N(2-Chlor-1-ethyl)-N,N-diethylamin, gelöst in 50 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran, tropfenweise zugegeben. Anschließend wurde alles noch für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

15 Danach wurde die Reaktionslösung tropfenweise (Achtung Natriumhydrid!) mit 40 ml Wasser versetzt und das organische Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die zurückbleibende Phase wurde mit Wasser verdünnt und mit Ether extrahiert. Diese organische Phase wurde mit 2 M Salzsäure und Wasser

20 gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingeengt.

b) 2-(1(2(N,N-Diethylamino)-eth-1-yl)indol-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäuremethylester

25 1,9 g (7,8 mMol) des Produktes 5a und 1g (6 mMol) 2,3-Diaminobenzoessäuremethylester wurden analog der Vorschrift 1a umgesetzt. Man erhielt 1,5 g des Produktes.

30 c) 2-(1(2(N,N-Diethylamino)-eth-1-yl)indol-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäurehydrazid

1,5 g des Produktes 5b wurden analog der Vorschrift 1b mit Hydrazinhydrat umgesetzt. Man erhielt 0,39 g des Produktes.

35 d) 2-(1(2(N,N-Diethylamino)-eth-1-yl)indol-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

0,35 g des Produktes 5c wurden analog der Vorschrift 1c mit Raney-Nickel behandelt. Man erhielt 0,14 g des Produktes.

40 ¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 1,1 (3H), 2,8-3,2 (6H), 4,6 (2H), 7,2-7,4 (3H), 7,6-7,9 (4H), 8,4 (2H) und 9,6 (1H)ppm.

Beispiel 6:

2-(Pyrazin-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

- 5 Eine Lösung von 1.68 g (7.5 mmol) 2,3-Diaminobenzoesäureamid und 3.04 g (30 mmol) Triethylamin in 50 ml Dimethylformamid wurde 1 Stunde bei Raumtemp. gerührt. 0.93 g (7.5 mmol) Pyrazin-2-carbonsäure und 1.01 g (7.5 mmol) N-Hydroxybenzotriazol (HOBt) wurden zugegeben. Nach 15 Minuten Rühren bei Raumtemp. wurde die Mischung auf 0°C gekühlt. 1.44 g (7.5 mmol) N'-(3-Dimethylamino-propyl)-N-ethylcarbodiimid (EDC) wurden zugegeben, und die Mischung wurde 16 Stunden bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wurde der Reaktionsansatz im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde zwischen Methylenchlorid und gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung
- 10 verteilt. Die wäßrige Phase wurde mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Einengen im Vakuum wurde der erhaltene Rückstand in 50 ml Eisessig aufgenommen und 30 Minuten unter Rückfluß gekocht. Der Reaktionsansatz wurde im Vakuum eingeengt und der
- 20 Rückstand in Diethylether gerührt. Der Niederschlag wurde durch Filtration abgetrennt und bei 40°C im Vakuum getrocknet. 1.11 g braune Kristalle wurden erhalten.

1H-NMR (D₆-DMSO): δ = 7.42 (1H), 7.6-7.9 (2H), 7.95 (1H), 8.8-8.9 (2H), 9.2 (1H), 9.7 (1H) ppm.

- 25 MS: m/e = 239 (M⁺)

Analog Beispiel 6 wurden die Beispiele 7-11 hergestellt:

Beispiel 7:

30

2-(Chinolin-6-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

1H-NMR (D₆-DMSO): δ = 7.4 (1H), 7.55-8.2 (4H), 8.2-8.3 (1H), 8.4-8.7 (2H), 8.8-9.2 (2H), 9.3 (breit, 1H), 13.0 (breit, 1H) ppm.

- 35 MS: m/e = 288 (M⁺)

Beispiel 8:

- 40 2-(1-(2-(N,N-Diethylamino)-eth-1-yl)-pyrrol-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

1H-NMR (D₆-DMSO): δ = 0.8-1.0 (6H), 2.4-2.6 (4H), 2.7-2.8 (2H), 4.0-4.1 (2H), 6.7-6.75 (1H), 7.1-7.15 (1H), 7.5-7.8 (3H), 8.0-8.2 (2H) ppm.

- 45 MS: m/e = 326 (M⁺+H)

Beispiel 9:

2-(1-(N,N-Dimethylamino)-naphthalin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid \times HCl

5

$^1\text{H-NMR}$ (D_6 -DMSO): δ = 2.9 (3H), 3.0 (3H), 7.25-7.3 (1H), 7.4-7.7 (2H), 7.75 (1H), 7.8 (1H), 7.8-7.9 (2H), 8.2-8.3 (2H) ppm.

MS: m/e = 330 (M^+)

10 Beispiel 10:

2-Pyridin-3-yl-benzimidazol-4-carbonsäureamid

$^1\text{H-NMR}$ (D_6 -DMSO): δ = 7.25 (1H), 7.5-7.7 (3H), 7.75 (1H), 7.8-8.0 (2H), 7.25-7.3 (1H), 7.4 (1H) ppm.

15

MS: m/e = 238 (M^+)

Beispiel 11:

20 2-(2-Aminomethyl-thiazol-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid \times HCl

$^1\text{H-NMR}$ (D_6 -DMSO): δ = 4.0-5.0 (breit, NH), 4.75 (1H), 4.8 (1H), 7.5 (1H), 7.8 (1H), 7.95 (1H), 9.0 (breit) ppm.

25 MS: m/e = 273 (M^+)

Beispiel 12:

2-Isloxazol-5-yl-benzimidazol-4-carbonsäureamid

30

Zu einer Lösung von 0.85 g (7.5 mmol) Isoxazol-5-carbonsäure und 3.79 g (37.5 mmol) Triethylamin in 50 ml Tetrahydrofuran wurde bei -10°C eine Lösung von 0.81 g (7.5 mmol) Chlorameisensäureethylester in 5 ml Tetrahydrofuran zugetropft. Nach 1 Stunde Rühren bei -10°C wurden 1.68 g (7.5 mmol) 2,3-Diaminobenzoesäureamid zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 16 Stunden bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wurde der Reaktionsansatz im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde zwischen Methylenchlorid und gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung verteilt. Die wäßrige Phase wurde mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Einengen im Vakuum wurde der erhaltene Rückstand in 10 ml Eisessig aufgenommen und 60 Minuten bei 100°C gerührt. Der Reaktionsansatz wurde im Vakuum eingengt und der Rückstand zwischen Ethylacetat und gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung verteilt. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde in Isopropanol aufgenommen, und der mit

45

25

Petrolether gefällte Niederschlag wurde filtriert, mit Petrolether gewaschen und im Vakuum bei 35°C getrocknet. 120 mg gelbe Kristalle wurden erhalten.

- 5 ¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 7.3 (1H), 7.45-7.5 (1H), 7.75-8.0 (3H), 8.8 (1H), 9.1 (1H) ppm.
MS: m/e = 228 (M⁺)

Beispiel 13:

10

2-(2-(2-(N,N-Diethylamino)-eth-1-yl-amino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid \times 2HCl

15

a) 2-(2-(N,N-Diethylamino)-eth-1-yl-amino)-nicotinsäureethylester \times 2 Oxalsäure

20

Eine Mischung von 1.86 g (0.01 mol) 2-Chlornicotinsäureethylester, 1.16 g (0.01 mol) 1-(N,N-Diethylamino)-2-aminoethan, 2.76 g (0.02 mol) Kaliumcarbonat und eine Spatelspitze 18-Krone-6 in 50 ml Dimethylformamid wurde 6 Stunden bei 120°C gerührt. Nach Abtrennen der Feststoffe wurde der Reaktionsansatz im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde in Ethylacetat aufgenommen. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Das hellbraune Öl wurde in Isopropanol aufgenommen, und mit Oxalsäure wurde das Oxalat gefällt. Nach Abtrennen und Trocknen im Vakuum wurden 2.2 g weiße Kristalle erhalten.

25

30

b) 2-(2-(N,N-Diethylamino)-eth-1-yl-amino)-nicotinsäure

35

1.15 g (4.33 mmol) der freien Base des Produktes 13a wurden in 100 ml Methanol vorgelegt und mit 100 ml 2M Natronlauge versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 16 Stunden bei Raumtemp. gerührt. Der Reaktionsansatz wurde im Vakuum eingeengt, und der wäßrige Rückstand wurde mit 100 ml 2M Salzsäure versetzt. Nach Einengen im Vakuum wurden 12.47 g eines Gemisches aus Produkt und NaCl erhalten.

40

c) 2-(2-(2-(N,N-Diethylamino)-eth-1-yl-amino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid \times 2HCl

45

0.84 g (3.75 mmol) 2,3-Diaminobenzoessäureamid wurden in 35 ml Pyridin 5 Minuten gerührt, dann wurden 0.89 g (3.75 mmol) Produkt 13b zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 5 Minuten gerührt und auf 0°C gekühlt. Nach Zugabe von 0.72 g (3.75 mmol) N'-(3-Dimethylamino-propyl)-N-ethylcarbodiimid (EDC) wurde die Reaktionsmischung 1 Stunde bei 0°C und anschließend

16 Stunden bei Raumtemp. gerührt. Der Reaktionsansatz wurde im Vakuum eingeeengt und anschließend zweimal mit Toluol im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde zwischen Wasser und Ethylacetat verteilt. Die wäßrige Phase wurde mit 1M Natronlauge basisch gestellt, mit festem Natriumchlorid gesättigt und mit Methylenchlorid erschöpfend extrahiert. Die organische Phase wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in 2 ml Eisessig aufgenommen und 1 Stunde bei 100°C gerührt. Nach Einengen im Vakuum wurde der Rückstand in Methylenchlorid gelöst, und mit etherischer Hydrochloridlösung wurde das Hydrochlorid gefällt. Dieses wurde durch Filtration abgetrennt, mit Diethylether gewaschen und im Vakuum bei 35°C getrocknet. Es wurden 0.52 g eines gelben Pulvers erhalten.

1H-NMR (D_6 -DMSO): δ = 1.1-1.3 (6H), 3.1-3.3 (4H), 3.35-3.5 (2H), 4.0-4.15 (2H), 7.0-7.1 (1H), 7.4-7.5 (1H), 7.8-7.95 (2H), 8.2-8.3 (1H), 8.4 (1H), 8.7 (1H), 10.6 (1H) ppm.
MS: m/e = 353 ($M^+ + H$)

Beispiel 14:

2-(2-((2-(N,N-Diethylamino)-eth-1-yl)-methyldamino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid \times 2HCl

Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 13.
1H-NMR (D_6 -DMSO): δ = 1.25 (6H), 2.6 (3H), 3.1-3.25 (4H), 3.3-3.45 (2H), 3.8-3.9 (2H), 7.0-7.1 (1H), 7.45-7.55 (1H), 7.8 (1H), 7.95-8.05 (2H), 8.15-8.2 (1H), 8.4-8.45 (1H), 8.8 (breit, 1H), 10.55 (breit, 1H) ppm.
MS: m/e = 367 ($M^+ + H$)

Beispiel 15:

2-(6-((2-(N,N-Diethylamino)-eth-1-yl)-methyldamino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid \times 2 HCl

Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 13.
1H-NMR (D_4 -Methanol): δ = 1.45 (6H), 3.25 (3H), 3.3-3.5 (6H), 4.2 (2H), 7.1 (1H), 7.7 (1H), 7.95 (1H), 8.05 (1H), 8.35 (1H), 8.7 (1H) ppm.
MS: m/e = 367 ($M^+ + H$)

Beispiel 16:

2-(6-(4-Propyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

5

Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 13.

¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 0.95 (3H), 1.7-1.8 (2H), 2.7-2.8 (2H), 3.0-3.2 (6H), 4.5-4.65 (2H), 7.15-7.25 (1H), 7.4 (1H), 7.75-7.95 (2H), 8.45 (1H), 9.05 (1H), 10.95 (breit, 1H) ppm.

10 MS: m/e = 365 (M⁺+H)

Beispiel 17:

2-(2-(3-(N,N-Diethylamino)-prop-1-yl-amino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid \times 2 HCl

Die Synthese erfolgte analog zu Beispiel 13.

¹H-NMR (D₄-Methanol): δ = 1.2 (6H), 2.0-2.1 (2H), 2.85-3.0 (6H), 3.6-3.7 (2H), 7.7-7.8 (1H), 7.3-7.4 (1H), 8.1-8.2 (2H), 7.75

20 (1H), 7.9 (1H) ppm.

MS: m/e = 367 (M⁺+H)

Beispiel 18:

25 2-(3-Amino-thiophen-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid \times HCl

a) 4-tert.-Butyloxycarbonylamino-thiophen-3-carbonsäure

30 2.76 g (0.022 mol) 4-Amino-thiophen-3-carbonsäureethylester und 4.81 g (0.022 mol) Di-tert.-butyldicarbonat wurden mit einer Spatelspitze 4-N,N-Dimethylaminopyridin in 100 ml Tetrahydrofuran 8 Stunden bei Raumtemp. gerührt. Der Reaktionsansatz wurde mit Ethylacetat verdünnt, dreimal mit 5% Zitronensäure-Lösung gewaschen. Nach Trocknen mit Magnesiumsulfat

35 wurde die organische Phase im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde in 100 ml Ethanol gelöst, 100 ml 2M Natronlauge wurden zugegeben, und die Mischung wurde 16 Stunden bei Raumtemp. gerührt. Nach Einengen im Vakuum wurde der wäßrige Rückstand mit 100 ml 2M Salzsäure versetzt. Der Niederschlag wurde

40 durch Filtration abgetrennt und mit Wasser gewaschen und bei 40°C im Vakuum getrocknet. Der Rückstand wurde mit Ethylacetat ausgerührt. Nach Filtration wurde das Filtrat im Vakuum eingeengt. 0.85 g gelbes Pulver wurden erhalten.

45 b) 2-(3-Amino-thiophen-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid \times HCl

Zu einer Lösung von 0.78 g (3.21 mmol) Produkt 18a und 1.67 g
 (16.05 mmol) Triethylamin in 25 ml Methylenchlorid wurde bei
 -10°C eine Lösung von 0.35 g (3.21 mmol) Chlorameisensäure-
 thylester in 5 ml Methylenchlorid zugetropft. Nach 1 Stunde
 5 Rühren bei -10°C wurden 0.72 g (3.21 mmol) 2,3-Diaminobenzoe-
 säureamid zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 16 Stunden
 bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wurde der Reaktionsansatz
 im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde zwischen Methylench-
 10 lorid und gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung ver-
 teilt. Die wäßrige Phase wurde mit Methylenchlorid extra-
 hiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magne-
 siumsulfat getrocknet. Nach Einengen im Vakuum wurde der er-
 haltene Rückstand in 10 ml Eisessig aufgenommen und 30 Minu-
 15 ten bei 100°C gerührt. Der Reaktionsansatz wurde im Vakuum
 eingeeengt und der Rückstand in wenig Ethylacetat aufgenommen.
 Der mit n-Pentan gefällte Niederschlag wurde filtriert und in
 5 ml Methylenchlorid aufgenommen. Nach Zugabe von 5 ml 4M
 Dioxan-HCl-Lösung wurde die Mischung 16 Stunden bei Raumtemp.
 gerührt. Das Kristallisat wurde filtriert, mit Methylenchlo-
 20 rid und Diethylether gewaschen und bei 35 °C im Vakuum ge-
 trocknet. Man erhielt 30 mg ockerfarbene Kristalle.
 1H-NMR (D₆-DMSO): δ = 7.3-7.4 (1H), 7.7-7.8 (2H), 7.85-7.9
 (1H), 8.6 (1H), 8.75 (1H) ppm.
 MS: m/e = 258 (M⁺)

25

Beispiel 19:

2-(2-(2-(N,N-Diethylamino)-eth-1-yl-oxy)-pyridin-3-yl)-benzimidaz-
 30 ol-4-carbonsäureamid \times HCl

30

a) 2-(2-(N,N-Diethylamino)-eth-1-yl-oxy)-nicotinsäureethyl-
 ester \times 2 Oxalsäure

35

1.05 g (6.28 mmol) 2-Hydroxynicotinsäureethylester, 1.64 g
 (6.28 mmol) 2-Brom-N,N-diethyl-ethylenamin \times HBr, 1.74 g Ka-
 40 liumcarbonat und eine Spatelspitze 18-Krone-6 in 25 ml Dime-
 thylformamid wurden 16 Stunden bei Raumtemp. gerührt. An-
 schließend wurden die Feststoffe abgetrennt, das Filtrat
 wurde im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde zwischen Was-
 40 ser und Ethylacetat verteilt. Die organische Phase wurde über
 Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rück-
 stand wurde in Isopropanol aufgenommen, und mit Oxalsäure
 wurde das Oxalat gefällt. Dieses wurde nach Abtrennen bei
 40°C im Vakuum getrocknet. Es wurden 2.2 g weiße Kristalle
 45 erhalten.

b) 2-(2-(N,N-Diethylamino)-eth-1-yl-oxy)-nicotinsäure

5 Analog Beispiel 13b wurden 0.87 g (3.27 mmol) Produkt 21a umgesetzt. Es wurden 3.54 g eines Gemisches aus Produkt 18b und NaCl erhalten.

c) 2-(2-(2-(N,N-Diethylamino)-eth-1-yl-oxy)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid x HCl

10 Analog Beispiel 13c wurden 1.68 g (7.5 mmol) 2,3-Diaminobenzoesäureamid und 1.79 g (7.5 mmol) Produkt 21b umgesetzt. Es wurden 390 mg eines ockerfarbenen Pulvers erhalten.

1H-NMR (D₆-DMSO): δ = 1.2-1.3 (6H), 3.2-3.3 (4H), 3.4-3.5 (2H), 4.5-4.6 (2H), 6.7-6.8 (1H), 7.4-7.5 (1H), 7.8 (1H),
15 7.9-8.1 (2H), 8.3-8.4 (1H), 8.7 (breit, 1H), 8.9-9.0 (1H), 10.8 (breit, 1H) ppm.

MS: m/e = 353 (M⁺)

Beispiel 20:

20

2-(1-Phenylsulfonyl)-pyrrol-3-yl-benzimidazol-4-carbonsäureamid

a) 1-Phenylsulfonyl-pyrrol-3-carbaldehyd

25 Eine Lösung von 5.91 g (0.037 mol) 2,5-Dimethoxy-tetrahydrofuran-3-carbaldehyd, 5.80 g (0.037 mol) Phenylsulfonamid und eine Spatelspitze 4-Toluolsulfonsäure in 50 ml Toluol wurden am Wasserabscheider unter Rückfluß gekocht bis kein Wasser
30 mehr abgeschieden wurde. Der Reaktionsansatz wurde dreimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat unter Zusatz von Aktivkohle und Kieselgel getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhielt 7.68 g braunes Harz.

b) 2-(1-Phenylsulfonyl)-pyrrol-3-yl-benzimidazol-4-carbonsäureamid
35

40 Zu einer Lösung von 0.84 g (15 mmol) Kaliumhydroxid-Pulver in 100 ml Ethanol wurden 1.68 g (7.5 mmol) 2,3-Diaminobenzoesäureamid gegeben. Nach 5 Minuten Rühren wurden schnell 1.35 g (22.5 mmol) Eisessig und innerhalb von 30 Minuten eine Lösung von Produkt 20a in 20 ml Ethanol zugetropft. Anschließend wurde eine warme Lösung von 2.49 g (12.5 mmol) Kupfer-II-acetat in 20 ml Wasser rasch zugetropft. Der Reaktionsansatz wurde 2 Stunden unter Rückfluß gekocht. Anschließend wurden
45 feste Bestandteile durch Filtration abgetrennt. Der Rückstand wurde zwischen Methylenchlorid und Wasser verteilt. Mit Ammoniakwasser wurde die Mischung alkalisch gestellt. Die wäßrige

Phase wurde mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Man erhielt 0.82 g gelbe Kristalle.

- 5 ¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 7.05 (1H), 7.3-7.35 (1H), 7.55-7.65 (2H), 7.65-7.75 (5H), 7.8-7.9 (2H), 8.0-8.1 (2H), 8.2 (1H), 9.3 (1H) ppm.
MS: m/e = 366 (M⁺)

Beispiel 21:

10

2-Pyrrol-3-yl-benzimidazol-4-carbonsäureamid

- 15 Eine Mischung aus 0.5 g (1.36 mmol) Produkt 20b und 0.75 g Kaliumcarbonat in 25 ml Methanol und 10 ml Wasser wurde 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde der Reaktionsansatz im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung verdünnt und mehrfach mit Ethylacetat extrahiert. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wurde im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in wenig Ethylacetat/Tetrahydrofuran
20 gelöst, mit n-Pentan wurde das Produkt gefällt. Dieses wurde durch Filtration gewonnen und bei 30°C im Vakuum getrocknet. Es wurden 80 mg gelbe Kristalle erhalten.

- ¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 6.75 (1H), 6.9 (1H), 7.2-7.3 (1H), 7.5-7.7 (2H), 7.7-7.8 (2H), 9.4 (breit, 1H), 11.3 (breit, 1H) ppm.
25 MS: m/e = 226 (M⁺+H)

Beispiel 22:

- 2-(2-Methyl-imidazo[1,5-a]pyridin-8-yl)-benzimidazol-4-carbon-
30 säureamid

Die Synthese erfolgte analog Beispiel 20b.

- ¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 2.7 (3H), 5.8 (breit, NH), 7.0-7.4 (5H), 8.4 (1H), 8.55 (1H), 10.9 (1H) ppm.
35 MS: m/e = 291 (M⁺)

Beispiel 23:

- 2-(Pyrazol-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
40

- 0.56 g (5 mmol) 4-Pyrazolcarbonsäure wurden mit 0.81 g (5 mmol) Carbonyldiimidazol in 20 ml Dimethylformamid 2 Stunden bei Raumtemp. gerührt. 1.12 g (5 mmol) 2,3-Diaminobenzoessäureamid in 10 ml Pyridin wurden zugegeben. Der Reaktionsansatz wurde 2 Stunden
45 bei 50°C gerührt. Anschließend wurde der Reaktionsansatz im Vakuum eingeeengt und der Rückstand mit Wasser verrührt. Der ausgefallene Niederschlag wurde abfiltriert bei 40°C im Vakuum getrocknet

und anschließend in 10 ml Eisessig bei 100°C gerührt. Nach Einengen im Vakuum wurde der Rückstand mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung verrührt. Nach Filtration wurde das Filtrat mehrmals mit Toluol im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde mit 5 Tetrahydrofuran ausgerührt. Nach Einengen im Vakuum wurden 150 mg gelbes Pulver erhalten.

¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 7.2 (1H), 7.55-7.7 (3H), 7.75 (1H), 8.4 (2H), 9.3 (breit, 1H) ppm.

MS: m/e = 291 (M⁺)

10

Beispiel 24:

2-(2-(3-(N,N-Diethylamino)-prop-1-yl-amino)-pyridin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

15

a) 2-(3-(N,N-Diethylamino)-prop-1-yl-amino)-isonicotinsäure-tert.butylester

20

1.02 g (4.77 mmol) 2-Chlorisonicotinsäure-tert.-butylester, 5 ml 3-Diethylamino-1-propylamin, 0.66 g (4.77 mmol) Kaliumcarbonat, eine Spatelspitze Cu-Pulver und eine Spatelspitze 18-Krone-6 wurden 4 Stunden unter Rückfluß gekocht. Durch Flashchromatographie der Reaktionsmischung (Toluol/Tetrahydrofuran/Methanol, 4/1/1 + 2.5% Triethylamin) wurden 0.69 g 25 hellbraunes Öl erhalten.

b) 2-(3-(N,N-Diethylamino)-prop-1-yl-amino)-isonicotinsäure × HCl

30

Eine Lösung von 0.5 g (1.63 mmol) Produkt 24a in 7.5 ml Dioxan und 7.5 ml 2M Salzsäure wurde 1 Stunde bei 100°C gerührt. Nach Einengen des Reaktionsansatzes im Vakuum und Trocknen des Rückstandes im Vakuum bei 50°C wurden 0.43 g beige Kristalle erhalten

35

c) 2-(2-(3-(N,N-Diethylamino)-prop-1-yl-amino)-pyridin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

40

0.36 g (1.25 mmol) Produkt 24b wurden in 10 ml einer Mischung aus Dimethylformamid und Pyridin (1:1) vorgelegt und 15 Minuten gerührt. Nach Zugabe von 0.21 g (1.31 mmol) Carbonyldiimidazol wurde die Reaktionsmischung 1 Stunde bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wurde eine Lösung von 0.28 g (1.25

45

mmol) 2,3-Diaminobenzoesäureamid in 5 ml Dimethylformamid/Pyridin zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde jetzt 2 Stunden bei 50°C gerührt. Nach Einengen des Reaktionsansatzes im Vakuum wurde der Rückstand zwischen Ethylacetat und gesättigter

- Natriumhydrogencarbonat-Lösung verteilt. Die organische Phase wurde abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde in 20 ml Eisessig 1 Stunde bei 100°C gerührt. Nach Einengen des Reaktionsansatzes im Vakuum wurde der Rückstand durch Flashchromatographie gereinigt (Toluol/Tetrahydrofuran/Methanol, 4/1/1 + 2.5% Triethylamin). Das so gewonnene Produkt wurde in wenig Aceton gelöst. Der mit Diethylether erhaltene Niederschlag wurde abgetrennt und im Vakuum bei 40°C getrocknet. Es wurden 0.22 g gelbes Pulver erhalten.
- 1H-NMR (D_6 -DMSO): δ = 1.15-1.25 (6H), 1.9-2.05 (2H), 3.0-3.2 (8H), 7.1 (1H), 7.3-7.35 (2H), 7.8 (1H), 7.9 (1H), 7.95 (1H), 8.2 (1H), 9.3 (1H), 14.0 (1H) ppm.
- MS: m/e = 366 (M^+)

15

Beispiel 25:

2-(2-((2-(N,N-Diethylamino)-eth-1-yl)-methyldamino)-pyridin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid \times $\frac{1}{2}$ Fumarsäure

20

Die Synthese erfolgte analog Beispiel 24.

1H-NMR (D_6 -DMSO): δ = 1.2-1.35 (6H), 3.2 (3H), 3.2-3.5 (4H), 3.95-4.05 (4H), 6.65 (2H), 7.4 (1H), 7.5 (2H), 7.6 (1H), 7.75-7.85 (2H), 7.9 (1H), 8.3 (1H), 9.25 (1H), 14.0 (1H) ppm.

25 MS: m/e = 366 (M^+)

Beispiel 26:

2-(2-(2-(N,N-Diethylamino)-eth-1-yl-amino)-pyridin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid \times 2 HCl

Die Synthese erfolgte analog Beispiel 24.

1H-NMR (D_6 -DMSO): δ = 1.0-1.05 (6H), 3.3-3.45 (4H), 3.9-4.1 (4H), 6.65 (1H), 7.25-7.4 (2H), 7.5 (1H), 7.55-7.65 (2H), 7.75 (1H), 7.85 (1H), 7.9-8.0 (1H), 8.05 (1H), 8.1-8.25 (2H), 9.0 (1H), 10.55 (breit, 1H) ppm.

35 MS: m/e = 353 ($M^+ + H$)

Beispiel 27:

40

2-(2-(2-(Pyrrolidin-1-yl)-eth-1-yl-amino)-pyridin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

Die Synthese erfolgte analog Beispiel 24.

45 1H-NMR (D_6 -DMSO): δ = 1.7-1.8 (4H), 2.55-2.7 (4H), 2.75 (2H), 3.5 (2H), 6.9 (1H), 7.25 (1H), 7.3-7.45 (2H), 7.75 (1H), 7.85-7.95

(2H), 8.15 (1H), 9.25 (1H) ppm.

MS: m/e = 351 (M⁺)

Beispiel 28:

5

2-(2-(3-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-prop-1-yl-amino)-pyridin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid × 2 Fumarsäure

Die Synthese erfolgte analog Beispiel 24.

10 1H-NMR (D₆-DMSO): δ = 2.7-2.85 (2H), 2.45-2.8 (13H), 3.25-3.4 (2H), 6.6 (4H), 6.95 (breit, 1H), 7.25 (1H), 7.3 (1H), 7.4 (1H), 7.8 (1H), 7.85-7.95 (2H), 8.15 (1H), 9.25 (breit, 1H), 13.8 (breit, 1H) ppm.

MS: m/e = 394 (M⁺+H)

15

Beispiel 29:

2-(6-(2-(Pyrrolidin-1-yl)-eth-1-yl-amino)-pyridin-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

20

Die Synthese erfolgte analog Beispiel 24.

1H-NMR (D₆-DMSO): δ = 1.65-1.8 (4H), 2.5-2.6 (4H), 2.65-2.75 (2H), 3.55-3.7 (2H), 6.65-6.75 (2H), 7.35 (1H), 7.5-7.6 (2H), 7.75-7.85 (2H), 7.9 (1H), 9.3 (breit, 1H) ppm.

25 MS: m/e = 351 (M⁺+H)

Beispiel 30:

2-(6-(3-(N,N-Diethylamino)-prop-1-yl-amino)-pyridin-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

30

Die Synthese erfolgte analog Beispiel 24.

1H-NMR (D₆-DMSO): δ =

MS: m/e = 367 (M⁺+H)

35

Beispiel 31:

2-(6-(2-(N,N-Diethylamino)-eth-1-yl-amino)-pyridin-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid × ½ Fumarsäure

40

Die Synthese erfolgte analog Beispiel 24.

1H-NMR (D₆-DMSO): δ = 0.95-1.1 (6H), 2.65-2.8 (6H), 3.55-3.7 (2H), 6.55 (1H), 6.7 (1H), 7.3 (1H), 7.5-7.6 (2H), 7.7-7.8 (2H), 7.9 (1H), 9.3 (breit, 1H) ppm.

45 MS: m/e = 353 (M⁺+H)

Beispiel 32:

2-(6-(3-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-prop-1-yl-amino)-pyridin-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

5

Die Synthese erfolgte analog Beispiel 24.

MS: m/e = 394 (M⁺+H)

Beispiel 33:

10

2-(6-(2-((N,N-Diethylamino)-eth-1-yl)-methylamino)-pyridin-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid × 3 Fumarsäure

Die Synthese erfolgte analog Beispiel 24.

15 ¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 1.05-1.2 (6H), 3.0-3.1 (6H), 3.15 (3H), 4.0-4.15 (2H), 6.6 (6H), 6.75-6.85 (2H), 7.05 (breit, 1H), 7.35 (1H), 7.65-7.8 (4H), 7.9 (1H), 8.2 (breit, 1H), 9.3 (breit, 1H) ppm.

MS: m/e = 367 (M⁺+H)

20

Beispiel 34:

2-(6-(4-Phenyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid × 2 HCl

25

a) 6-(4-Phenyl-piperazin-1-yl)-nicotinsäureethylester

30 Eine Mischung aus 3.72 g (0.02 mol) 6-Chlor-nicotinsäureethylester und 6.44 g (0.04 mol) N-Phenylpiperazin wurde 1 Stunde bei 100°C gerührt. Der Reaktionsansatz wurde im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde mit Isopropanol ausgerührt. Es wurden 7.8 g eines gelben Feststoffes erhalten.

b) 6-(4-Phenyl-piperazin-1-yl)-nicotinsäure

35

Analog Beispiel 13b wurden 2.8 g Produkt 34b erhalten.

c) 2-(6-(4-Phenyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

40

Analog Beispiel 24c wurden 2.27 g (0.008 mol) Produkt 34b und 1.79 g (0.008 mol) 2,3-Diaminobenzoessäureamid umgesetzt. Es wurden 0.25 g eines braunen Feststoffes erhalten.

45 ¹H-NMR (D₄-Methanol): δ = 3.85-3.95 (4H), 4.35-4.45 (4H), 7.35 (1H), 7.55-7.7 (4H), 7.75-7.85 (2H), 7.95 (1H), 8.05 (1H),

8.2 (1H), 9.05 (1H) ppm.

MS: m/e = 399 (M⁺+H)

Beispiel 35:

5

2-(6-(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid × 2 HCl

Die Synthese erfolgte analog Beispiel 34.

10 1H-NMR (D₆-DMSO): δ = 3.0-3.2 (2H), 3.3-3.45 (2H), 3.5-3.6 (2H), 4.4 (2H), 4.55-4.7 (2H), 7.2 (1H), 7.4-7.5 (4H), 7.7 (2H), 7.75 (1H), 7.8 (1H), 7.85 (1H), 8.5 (1H), 8.8 (breit, 1H), 9.1 (1H), 10.4 (breit, 1H) ppm.

MS: m/e = 412 (M⁺)

15

Beispiel 36:

2-(6-(4-tert.-Butyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

20

Die Synthese erfolgte analog Beispiel 34.

1H-NMR (D₆-DMSO): δ = 1.4 (9H), 3.0-3.2 (2H), 3.45-3.7 (4H), 4.5-4.7 (2H), 7.15 (1H), 7.3 (1H), 7.7-7.75 (2H), 7.8 (1H), 8.45 (1H), 9.05 (1H), 9.3 (1H), 10.7 (breit, 1H) ppm.

25 MS: m/e = 379 (M⁺+H)

Beispiel 37:

2-(6-(4-n-Butyl)-piperazin-1-yl-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid × HCl

30

Die Synthese erfolgte analog Beispiel 34.

1H-NMR (D₆-DMSO): δ = 0.9-1.0 (3H), 1.35 (2H), 1.75 (2H), 3.0-3.2 (4H), 3.5-3.7 (4H), 4.5-4.7 (2H), 7.25 (1H), 7.55 (1H), 7.8-8.0 (3H), 8.5-8.7 (2H), 9.15 (1H), 11.4 (breit, 1H) ppm.

35

MS: m/e = 378 (M⁺)

Beispiel 38:

2-(6-(Piperidin-1-yl)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

40

Die Synthese erfolgte analog Beispiel 34.

MS: m/e = 322 (M⁺+H)

45

Beispiel 39:

2-(6-(Pyrrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

5

Die Synthese erfolgte analog Beispiel 34.

MS: $m/e = 308$ ($M^+ + H$)

Beispiel 40:

10

2-(6-(2-(Pyrrolidin-1-yl)-eth-1-yl-amino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

Die Synthese erfolgte analog Beispiel 34.

15 MS: $m/e = 351$ ($M^+ + H$)

Beispiel 41:

2-(6-(Piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

Die Synthese erfolgte analog Beispiel 34.

MS: $m/e = 323$ ($M^+ + H$)

25 Beispiel 42:

2-(6-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

30 Die Synthese erfolgte analog Beispiel 34.

MS: $m/e = 337$ ($M^+ + H$)

Beispiel 43:

35 2-(6-(4-Ethyl-piperazin-1-yl)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

Die Synthese erfolgte analog Beispiel 34.

MS: $m/e = 351$ ($M^+ + H$)

40

Beispiel 44:

2-(6-(2-(Piperidin-1-yl)-eth-1-yl-amino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

45

Die Synthese erfolgte analog Beispiel 34.

MS: $m/e = 365$ ($M^+ + H$)

Beispiel 45:

2-(6-(3-(N,N-Dimethylamino)-prop-1-yl-amino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

5

Die Synthese erfolgte analog Beispiel 34.

MS: m/e = 367 ($M^+ + H$)

Beispiel 46:

10

2-(6-(3-(4-Methylpiperazin-1-yl)-prop-1-yl-amino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

Die Synthese erfolgte analog Beispiel 34.

15 MS: m/e = 394 ($M^+ + H$)

Beispiel 47:

20 2-(6-(2-(N,N-Diethylamino)-eth-1-yl-amino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

Die Synthese erfolgte analog Beispiel 34.

MS: m/e = 353 ($M^+ + H$)

25 Beispiel 48:

2-(6-(2-(N,N-Diethylamino)-eth-1-yl-oxy)-pyridin-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid × Fumarsäure

30 a) 6-(2-(N,N-Diethylamino)-eth-1-yl-oxy)-picolinsäure-tert.-butylester

35 1.03 g (8.82 mmol) 2-Diethylaminoethanol wurden in 25 ml Dimethylformamid vorgelegt. Bei Raumtemp. wurden 0.22 g (9.26 mmol) Natriumhydrid (60% Suspension in Weißöl) zugegeben. Nach 30 Minuten Rühren bei Raumtemp. wurde eine Lösung von 2.03 g (8.882 mmol) 6-Brom-picolinsäure-tert.-butylester in 20 ml Dimethylformamid zugetropft. Der Reaktionsansatz wurde 16 Stunden bei Raumtemp. gerührt. Nach Zersetzung überschüssigen Natriumhydrids mit Wasser wurde der Reaktionsansatz im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde durch Flashchromatographie (Toluol/Tetrahydrofuran/Methanol, 4/1/1 + 2.5% Triethylamin) gereinigt. Es wurden 0.67 g eines hellbraunen Öls erhalten.

45

b) Eine Lösung von 0.55 g (2.07 mmol) Produkt 42a in 7.5 ml Dioxan und 7.5 ml 2M Salzsäure wurde 3 Stunde bei 100°C gerührt. Nach Einengen des Reaktionsansatzes im Vakuum und Trocknen des Rückstandes im Vakuum bei 50°C wurden 0.58 g eines gelben Harzes erhalten.

c) 2-(6-(2-(N,N-Diethylamino)-eth-1-yl-oxy)-pyridin-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid × Fumarsäure

10 Analog Beispiel 24c wurden 0.49 g (1.78 mmol) Produkt 42b und 0.40 g (1.78 mmol) 2,3-Diaminobenzoessäureamid umgesetzt. Der Rückstand wurde in Isopropanol aufgenommen und mit Fumarsäure das Fumarat gefällt. Es wurden 40 mg eines gelben Pulvers erhalten.

15 ¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 1.1-1.3 (6H), 3.1-3.25 (4H), 3.4-3.5 (2H), 4.85-5.0 (2H), 7.05 (1H), 7.4 (1H), 7.8-8.0 (4H), 8.1 (1H), 9.3 (breit, 1H), 13.5 (breit, 1H) ppm.
MS: m/e = 354 (M⁺+H)

20 Beispiel 49:

2-(6-((2-(Piperidin-1-yl)-eth-1-yl)-oxy)-pyridin-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

25 a) 6-((2-(Piperidin-1-yl)-eth-1-yl)-oxy)-picolinsäureethyl-ester × HCl

30 Eine Mischung von 1.50 g (9 mmol) 6-Hydroxypicolinsäureethylester, 1.33 g (9 mmol) 2-Chlorethylpiperidin, 2.49 g (18 mmol) Kaliumcarbonat und eine Spatelspitze 18-Krone-6 in 25 ml Dimethylformamid wurde 6 Stunden bei 120°C gerührt. Nach Abtrennen der Feststoffe wurde der Reaktionsansatz im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in Ethylacetat aufgenommen und bis zur Trübung mit 1M etherischer Salzsäure-Lösung versetzt. 35 Mit Diethylether wurde das Hydrochlorid gefällt. Nach Filtration und Waschen mit Tetrahydrofuran wurde der Rückstand bei 35°C im Vakuum getrocknet. Es wurden 1.97 g weiße Kristalle erhalten.

40 b) 6-((2-(Piperidin-1-yl)-eth-1-yl)-oxy)-picolinsäure

45 1.77 g (5.62 mmol) Produkt 43a wurden in 25 ml Ethanol mit 25 ml 2M Natronlauge bei Raumtemp. über Nacht gerührt. Der Reaktionsansatz wurde mit 25 ml 2M Salzsäure versetzt und anschließend im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Dimethylformamid ausgezogen, und das Filtrat wurde im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in wenig Ethanol aufgenommen, und

mit Diethylether wurde das Produkt gefällt. Es wurden 1.13 g eines beigefarbenen Pulvers erhalten.

- 5 c) 2-(6-((2-(Piperidin-1-yl)-eth-1-yl)-oxy)-pyridin-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid $\times \frac{1}{2}$ Fumarsäure

10 Analog Beispiel 24c wurden 1.08 g (4.31 mmol) Produkt 43b und 0.97 g (4.31 mmol) 2,3-Diaminobenzoessäureamid umgesetzt. Die Reinigung erfolgte über Flashchromatographie (Toluol/Tetrahydrofuran/Methanol, 4/1/1 + 2.5% Triethylamin). Das so erhaltene Rohprodukt wurde in Isopropanol aufgenommen, und mit Fumarsäure wurde das Hemifumarat gefällt. Es wurden 0.71 g beigefarbene Kristalle erhalten.

15 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): $\delta = 1.35\text{--}1.45$ (2H), 1.45–1.6 (4H), 1.55–1.75 (4H), 1.85–1.95 (2H), 4.6–4.75 (2H), 6.6 (1H), 7.0 (1H), 7.4 (1H), 7.8–7.95 (4H), 8.05 (1H), 9.3 (1H) ppm.
MS: m/e = 366 ($\text{M}^+\text{+H}$)

Beispiel 50:

- 20 2-(6-((3-(N-Benzyl-, N-methyl-amino)-prop-1-yl)-oxy)-pyridin-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

Die Synthese erfolgte analog Beispiel 49.

- 25 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): $\delta = 2.3\text{--}2.4$ (2H), 2.7 (3H), 4.3–4.5 (4H), 4.6–4.7 (2H), 7.0 (1H), 7.35–7.45 (4H), 7.55–7.65 (2H), 7.8–8.0 (4H), 8.1–8.15 (1H), 9.1 (1H), 11.0 (1H) ppm.
MS: m/e = 416 ($\text{M}^+\text{+H}$)

30 Beispiel 51:

2-(6-((3-(N,N-Diethylamino)-prop-1-yl)-oxy)-pyridin-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

- 35 Die Synthese erfolgte analog Beispiel 49.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): $\delta = 1.2\text{--}1.3$ (6H), 2.15–2.25 (2H), 3.1–3.4 (6H), 4.6–4.7 (2H), 7.0 (1H), 7.4 (1H), 7.8–8.0 (4H), 8.1 (1H), 9.2 (1H), 10.0 (breit, 1H) ppm.
MS: m/e = 368 ($\text{M}^+\text{+H}$)

40

Beispiel 52:

2-(6-((3-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-prop-1-yl)-oxy)-pyridin-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid $\times 2$ Fumarsäure

45

Die Synthese erfolgte analog Beispiel 49.

¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 1.9-2.0 (2H), 2.25 (3H), 3.3-3.6 (10H), 4.5-4.6 (2H), 6.6 (4H), 7.0 (1H), 7.45 (1H), 7.8 (1H), 7.9-7.95 (2H), 8.0 (1H), 9.3 (1H) ppm.

5 MS: m/e = 395 (M⁺+H)

Beispiel 53:

2-(6-((3-(N,N-Diethylamino)-prop-1-yl)-oxy)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid × HCl

Die Synthese erfolgte analog Beispiel 49.

¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 1.2-1.3 (6H), 2.1-2.25 (2H), 3.1-3.25 (6H), 4.4-4.5 (2H), 7.1 (1H), 7.4 (1H), 7.7-7.8 (2H), 7.9 (1H), 8.6

15 (1H), 9.05 (1H), 9.1 (1H), 10.3 (1H) ppm.

MS: m/e = 367 (M⁺+H)

Beispiel 54:

20 2-(6-(Benzyl-oxy)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

Die Synthese erfolgte analog Beispiel 49.

MS: m/e = 345 (M⁺+H)

25 Beispiel 55:

2-(6-((3-(N-Benzyl-, N-methyl-amino)-prop-1-yl)-oxy)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

30 Die Synthese erfolgte analog Beispiel 49.

MS: m/e = 416 (M⁺+H)

Beispiel 56:

35 2-(6-((3-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-prop-1-yl)-oxy)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

Die Synthese erfolgte analog Beispiel 49.

MS: m/e = 395 (M⁺+H)

40

Beispiel 57:

2-(6-((2-Piperidin-eth-1-yl)-oxy)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

45

41

Die Synthese erfolgte analog Beispiel 49.

MS: $m/e = 366$ ($M^+ + H$)

Beispiel 58:

5

2-(6-((2-(N,N-Diethylamino)-eth-1-yl)-oxy)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

Die Synthese erfolgte analog Beispiel 49.

10 MS: $m/e = 254$ ($M^+ + H$)

Beispiel 59:

2-(6-(4-Benzylamino-phenyl-oxy)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

15

Die Synthese erfolgte analog Beispiel 49.

MS: $m/e = 436$ ($M^+ + H$)

20 Nach der folgenden allgemeinen Vorschrift wurde die Synthese der Beispiele 60-133 in automatisierter Parallelsynthese durchgeführt:

Aldehyd (0.2 mmol) und 2,3-Diaminobenzoessäureamid (0.2 mmol) wurden zusammen mit $Na_2S_2O_5$ (0.26 mmol) in 5 ml Dimethylformamid vorgelegt und 2h bei 140°C gerührt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und mit Wasser und 1 N wässriger HCl gewaschen. Die wässrige HCl-Phase wurde mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutralisiert und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wurde im Vakuum eingeeengt, und das Rohprodukt wurde anschließend chromatographisch gereinigt.

30

Beispiel 60:

35

2-(2-(4-Methyl-phenyl)-oxazol-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

MS: $m/e = 319$ ($M^+ + H$)

40 Beispiel 61:

2-(1-(4-Fluor-phenyl)-5-methyl-pyrazol-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

MS: $m/e = 336$ ($M^+ + H$)

45

Beispiel 62:

2-(1-(4-Chlor-phenyl)-pyrazol-5-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

5 MS: m/e = 339 (M⁺+H)

Beispiel 63:

2-(2-(4-Chlor-phenyl)-oxazol-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

10 MS: m/e = 340 (M⁺+H)

Beispiel 64:

2-(3-Propyl-isoxazol-5-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

15 MS: m/e = 271 (M⁺+H)

Beispiel 65:

2-(3-Ethylloxycarbonyl-pyrazol-5-yl)-benzimidazol-4-carbonsäure-

20 amid

MS: m/e = 300 (M⁺+H)

Beispiel 66:

25 2-(1-(4-Bromphenyl)-pyrrol-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

MS: m/e = 382 (M⁺+H)

Beispiel 67:

30 2-((5-Acetyloxymethyl)-furan-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

MS: m/e = 300 (M⁺+H)

Beispiel 68:

35 2-(N-Methylindol-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

MS: m/e = 291 (M⁺+H)

Beispiel 69:

40 2-Pyrrol-2-yl-benzimidazol-4-carbonsäureamid

MS: m/e = 227 (M⁺+H)

Beispiel 70:

45 2-(2-Methyl-5-nitro-indol-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

MS: m/e = 338 (M⁺+H)

Beispiel 71:

2-(N-Acetyl-indol-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

MS: m/e = 319 (M⁺+H)

5

Beispiel 72:

2-(5-Chlor-indol-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

MS: m/e = 311 (M⁺+H)

10

Beispiel 73:

2-(1-(4-Methoxy-phenyl)-pyrrol-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

15 MS: m/e = 333 (M⁺+H)

Beispiel 74:

2-(1,2,5-Trimethyl-pyrrol-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

20 MS: m/e = 269 (M⁺+H)

Beispiel 75:

2-(2-Methyl-indol-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

25 MS: m/e = 291 (M⁺+H)

Beispiel 76:

2-(3-Phenyl-pyrazol-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

30 MS: m/e = 304 (M⁺+H)

Beispiel 77:

2-(6-Methoxycarbonyl-indol-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

35 MS: m/e = 335 (M⁺+H)

Beispiel 78:

2-(2-Ethyl-imidazol-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

40 MS: m/e = 255 (M⁺+H)

Beispiel 79:

2-(4-(2,6-Difluorophenyl-1-carbonyl)-1-methyl-pyrrol-2-yl)-benzi-

45 midazol-4-carbonsäureamid

MS: m/e = 381 (M⁺+H)

Beispiel 80:

2-(4-(4-Fluorophenyl-1-carbonyl)-1-methyl-pyrrol-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

5 MS: m/e = 363 ($M^+ + H$)

Beispiel 81:

2-(1-Methyl-4-(phenyl-1-carbonyl)-pyrrol-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

10 MS: m/e = 345 ($M^+ + H$)

Beispiel 82:

15 2-(1-(4-Chlor-phenyl)-pyrrol-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

MS: m/e = 338 ($M^+ + H$)

Beispiel 83:

20 2-(2-(2,4-Dichlor-phenyl)-oxazol-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

MS: m/e = 374 ($M^+ + H$)

Beispiel 84:

25

2-(1-(2,4-Dichlorophenyl)-5-methyl-pyrazol-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

MS: m/e = 387 ($M^+ + H$)

30 Beispiel 85:

2-(2,5-Dibrom-thiophen-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

MS: m/e = 402 ($M^+ + H$)

35 Beispiel 86:

2-(2-Phenyl-oxazol-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

MS: m/e = 305 ($M^+ + H$)

40 Beispiel 87:

2-(3-Hydroxy-5-hydroxyethyl-2-methyl-pyridin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

MS: m/e = 299 ($M^+ + H$)

45

Beispiel 88:

2-(1-(2,3,4-Trichlor-phenyl)-pyrrol-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

5 MS: m/e = 407 (M⁺+H)

Beispiel 89:

2-(Indol-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

10 MS: m/e = 277 (M⁺+H)

Beispiel 90:

2-(1-(4-Chlor-2-nitro-phenyl)-pyrrol-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

15 MS: m/e = 385 (M⁺+H)

Beispiel 91:

20 2-(6-Methyl-pyridin-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

MS: m/e = 253 (M⁺+H)

Beispiel 92:

25 2-(1-(Benzylamino-carbonyl-methyl)-pyrrol-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

MS: m/e = 374 (M⁺+H)

Beispiel 93:

30 2-(4-Methyl-5-(4-trifluormethyl-phenyl)-isoxazol-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

MS: m/e = 387 (M⁺+H)

35 Beispiel 94:

2-(1-Phenyl-pyrazol-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

MS: m/e = 304 (M⁺+H)

40 Beispiel 95:

2-(1-(4-Chlor-phenyl)-pyrazol-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

MS: m/e = 339 (M⁺+H)

Beispiel 96:

2-(5-Methyl-1-phenyl-pyrazol-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
MS: m/e = 318 (M⁺+H)

5

Beispiel 97:

2-(1-(3-Cyano-4-methoxy-pyridin-2-yl)-pyrrol-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

10 MS: m/e = 359 (M⁺+H)

Beispiel 98:

2-(1-(4-Tolylsulfonyl)-indol-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

15 MS: m/e = 431 (M⁺+H)

Beispiel 99:

2-(5-Methoxy-indol-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

20 MS: m/e = 307 (M⁺+H)

Beispiel 100:

2-(2-Phenyl-imidazol-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

25 MS: m/e = 304 (M⁺+H)

Beispiel 101:

2-(1-(2-nitro-phenyl-sulfonyl)-pyrrol-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

30 MS: m/e = 412 (M⁺+H)

MS: m/e = 412 (M⁺+H)

Beispiel 102:

35 2-(4-Brom-1-(4-chlor-phenyl-methyl)-pyrazol-5-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

MS: m/e = 431 (M⁺+H)

Beispiel 103:

40

2-(2-(4-Fluor-phenyl-carbonyl)-benzofuran-5-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

MS: m/e = 400 (M⁺+H)

45

Beispiel 104:

2-(1-(2,4-Difluor-phenyl-sulfonyl)-pyrrol-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

5 MS: m/e = 403 (M⁺+H)

Beispiel 105:

2-(1-(4-Methyl-phenyl)-pyrrol-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

10 MS: m/e = 317 (M⁺+H)

Beispiel 106:

15 2-(4-(4-Chlor-phenyl-carbonyl)-1-methyl-pyrrol-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

MS: m/e = 380 (M⁺+H)

Beispiel 107:

20

2-(2-(4-Fluor-phenyl)-indol-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

MS: m/e = 371 (M⁺+H)

Beispiel 108:

25

2-(3,7-Dichlor-chinolin-8-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

MS: m/e = 358 (M⁺+H)

Beispiel 109:

30

2-(5-Chlor-3-methyl-1-phenyl-pyrazol-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

MS: m/e = 353 (M⁺+H)

35 Beispiel 110:

2-(5-Methyl-furan-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

MS: m/e = 242 (M⁺+H)

40 Beispiel 111:

2-(1-(2-Chlor-phenyl)-5-trifluormethyl-pyrazol-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

MS: m/e = 407 (M⁺+H)

45

Beispiel 112:

2-(1-(2,4-Dichlor-phenyl)-5-trifluormethyl-pyrazol-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

5 MS: m/e = 441 ($M^+ + H$)

Beispiel 113:

2-(1-tert.-Butyl-pyrazol-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

10 MS: m/e = 284 ($M^+ + H$)

Beispiel 114:

2-(5-Methyl-imidazol-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

15 MS: m/e = 242 ($M^+ + H$)

Beispiel 115:

2-(4-Chlor-5-nitro-benzothiophen-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

20 MS: m/e = 374 ($M^+ + H$)

Beispiel 116:

25 2-(1-Dimethylamino-3-methoxy-isochinolin-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

MS: m/e = 362 ($M^+ + H$)

Beispiel 117:

30 2-(1-Phthalimido-butyl-indol-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

MS: m/e = 478 ($M^+ + H$)

Beispiel 118:

35 2-(1-Methyl-pyrazol-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

MS: m/e = 242 ($M^+ + H$)

Beispiel 119:

40 2-(1-(2,6-Dimethyl-phenyl)-pyrrol-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

MS: m/e = 331 ($M^+ + H$)

Beispiel 120:

2-(2-Dimethylamino-thiazol-5-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
MS: m/e = 288 (M⁺+H)

5

Beispiel 121:

2-(1-tert.-Butyl-pyrrol-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
MS: m/e = 283 (M⁺+H)

10

Beispiel 122:

2-(3-but-2-yl-isoxazol-5-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
MS: m/e = 285 (M⁺+H)

15

Beispiel 123:

2-(3-iso-butyl-isoxazol-5-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
MS: m/e = 284 (M⁺+H)

20

Beispiel 124:

2-(3-(4-tert.-Butyl-phenyl)-isoxazol-5-yl)-benzimidazol-4-carbon-
säureamid

25 MS: m/e = 361 (M⁺+H)

Beispiel 125:

2-(3-tert.-Butyl-isoxazol-5-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

30 MS: m/e = 285 (M⁺+H)

Beispiel 126:

2-(3-Phenyl-isoxazol-5-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

35 MS: m/e = 305 (M⁺+H)

Beispiel 127:

2-(3-tert.-Butyl-5-phenyl-isoxazol-4-yl)-benzimidazol-4-carbon-
säureamid

40 MS: m/e = 361 (M⁺+H)

Beispiel 128:

45 2-(1-(4-Chlor-phenyl)-5-methyl-pyrazol-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

MS: m/e = 353 (M⁺+H)

Beispiel 129:

2-(1-(4-Chlor-phenyl)-3-methyl-pyrazol-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

5 MS: m/e = 353 (M⁺+H)

Beispiel 130:

2-(1-(4-Brom-phenyl)-pyrazol-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

10 MS: m/e = 383 (M⁺+H)

Beispiel 131:

2-(1-(4-Chlor-phenyl)-3,5-dimethyl-pyrazol-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

15 MS: m/e = 366 (M⁺+H)

Beispiel 132:

2-(1-(4-Methoxy-phenyl)-5-trifluormethyl-pyrazol-4-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

20 MS: m/e = 402 (M⁺+H)

Beispiel 133:

25

2-(4-Methyl-5-phenyl-isoxazol-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

MS: m/e = 319 (M⁺+H)

30 Folgende erfindungsgemäße Verbindungen können analog den oben beschriebenen Methoden hergestellt werden:

1. 2-Pyridin-2-yl-benzimidazol-4-carbonsäureamid
2. 2-(2-(2(N,N-Dimethylamino)-eth-1-yl-amino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
3. 2-(2-(2-Pyrrolidin-1-yl-eth-1-yl-amino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
4. 2-(2-(2-Piperidin-1-yl-eth-1-yl-amino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
5. 2-(2-(2-Homopiperidin-1-yl-eth-1-yl-amino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
6. 2-(2-(2-(4-Phenyl-piperidin-1-yl)-eth-1-yl-amino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
7. 2-(2-(2-Piperazin-1-yl-eth-1-yl-amino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

8. 2-(2-(2-(4-Methylpiperazin-1-yl)-eth-1-yl-amino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
9. 2-(2-(2-(4-Benzylpiperazin-1-yl)-eth-1-yl-amino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 5 10. 2-(2-(2-(N,N-Dimethylamino)-eth-1-yl)-methylamino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
11. 2-(2-(2-Pyrrolidin-1-yl-eth-1-yl)-methylamino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 10 12. 2-(2-(2-Piperidin-1-yl-eth-1-yl)-methylamino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
13. 2-(2-(2-Homopiperidin-1-yl-eth-1-yl)-methylamino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
14. 2-(2-(2-(4-Phenyl-piperidin-1-yl)-eth-1-yl)-methylamino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 15 15. 2-(2-(2-Piperazin-1-yl-eth-1-yl)-methylamino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
16. 2-(2-(2-(4-Methylpiperazin-1-yl)-eth-1-yl)-methylamino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 20 17. 2-(2-(2-(4-Benzylpiperazin-1-yl)-eth-1-yl)-methylamino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
18. 2-(2-(3-(N,N-Dimethylamino)-prop-1-yl-amino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
19. 2-(2-(3-Pyrrolidin-1-yl-prop-1-yl-amino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 25 20. 2-(2-(3-Piperidin-1-yl-prop-1-yl-amino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
21. 2-(2-(3-Homopiperidin-1-yl-prop-1-yl-amino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 30 22. 2-(2-(3-(4-Phenyl-piperidin-1-yl)-prop-1-yl-amino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
23. 2-(2-(3-Piperazin-1-yl-prop-1-yl-amino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
24. 2-(2-(3-(4-Methylpiperazin-1-yl)-prop-1-yl-amino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 35 25. 2-(2-(3-(4-Benzylpiperazin-1-yl)-prop-1-yl-amino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
26. 2-Chinoxalin-2-yl-benzimidazol-4-carbonsäureamid
27. 2-Benzofuran-2-yl-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 40 28. 2-Benzotriazol-5-yl-benzimidazol-4-carbonsäureamid
29. 2-Thiazol-2-yl-benzimidazol-4-carbonsäureamid
30. 2-Pyridazin-4-yl-benzimidazol-4-carbonsäureamid
31. 2(1(2(N,N-Diethylamino)-eth-1-yl)-pyrrol-2-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 45 32. 2-(4-Hydroxypyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
33. 2-(4-Methoxypyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
34. 2-(4-Benzyloxypyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

35. 2-(4-(2(N,N-Dimethylamino)-eth-1-yl-oxy)pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
36. 2-(4-(2(N,N-Diethylamino)-eth-1-yl-oxy)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 5 37. 2-(4-(3(N,N-Dimethylamino)-prop-1-yl-oxy)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
38. 2-(4-(3(N,N-Diethylamino)-prop-1-yl-oxy)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
39. 2-(4-(2-Pyrrolidin-1-yl-eth-1-yl-oxy)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 10 40. 2-(4-(3-Pyrrolidin-1-yl-prop-1-yl-oxy)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
41. 2-(4-(2-Piperidin-1-yl-eth-1-yl-oxy)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 15 42. 2-(4-(3-Piperidin-1-yl-prop-1-yl-oxy)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
43. 2-(4-(2-Piperazin-1-yl-eth-1-yl-oxy)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
44. 2-(4-(3-Piperazin-1-yl-prop-1-yl-oxy)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 20 45. 2-(4-(2-(4-Methylpiperazin-1-yl)-eth-1-yl-oxy)pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
46. 2-(4-(3-(4-Methylpiperazin-1-yl)-prop-1-yl-oxy)pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 25 47. 2-(4-(2-(4-Benzylpiperazin-1-yl)-eth-1-yl-oxy)pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
48. 2-(4-(3-(4-Benzylpiperazin-1-yl)-prop-1-yl-oxy)pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
49. 2-(4-(4-Methylpiperazin-1-yl)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 30 50. 2-(4-(4-Benzylpiperazin-1-yl)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
51. 2-(4-(4-Ethylpiperazin-1-yl)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 35 52. 2-(4-(4-Butylpiperazin-1-yl)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
53. 2-(6-(3-(N,N-Dimethylamino)-prop-1-yl-amino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
54. 2-(6-(3-(N,N-Dimethylamino)-prop-1-yl)-methylamino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 40 55. 2-(6-(2-(N,N-Dimethylamino)-eth-1-yl-amino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
56. 2-(6-(2-(N,N-Dimethylamino)-eth-1-yl)-methylamino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 45 57. 2-(6-(3-(Piperazin-1-yl)-prop-1-yl-amino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

58. 2-(6-(3-(4-Ethyl-piperazin-1-yl)-prop-1-yl-amino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
59. 2-(6-(3-(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-prop-1-yl-amino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 5 60. 2-(6-((3-(Piperazin-1-yl)-prop-1-yl)-methylamino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
61. 2-(6-((3-(4-Ethyl-piperazin-1-yl)-prop-1-yl)-methylamino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
62. 2-(6-((3-(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-prop-1-yl)-methylamino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 10 63. 2-(6-(3-(Homopiperazin-1-yl)-prop-1-yl-amino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
64. 2-(6-(3-(4-Methyl-homopiperazin-1-yl)-prop-1-yl-amino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 15 65. 2-(6-(3-(4-Ethyl-homopiperazin-1-yl)-prop-1-yl-amino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
66. 2-(6-(3-(4-Benzyl-homopiperazin-1-yl)-prop-1-yl-amino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
67. 2-(6-((3-(Homopiperazin-1-yl)-prop-1-yl)-methylamino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 20 68. 2-(6-((3-(4-Methyl-homopiperazin-1-yl)-prop-1-yl)-methylamino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
69. 2-(6-((3-(4-Ethyl-homopiperazin-1-yl)-prop-1-yl)-methylamino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 25 70. 2-(6-((3-(4-Benzyl-homopiperazin-1-yl)-prop-1-yl)-methylamino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
71. 2-(6-(2-(Piperazin-1-yl)-eth-1-yl-amino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
72. 2-(6-(2-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-eth-1-yl-amino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 30 73. 2-(6-(2-(4-Ethyl-piperazin-1-yl)-eth-1-yl-amino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
74. 2-(6-(2-(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-eth-1-yl-amino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 35 75. 2-(6-((2-(Piperazin-1-yl)-eth-1-yl)-methylamino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
76. 2-(6-((2-(Methyl-piperazin-1-yl)-eth-1-yl)-methylamino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
77. 2-(6-((2-(4-Ethyl-piperazin-1-yl)-eth-1-yl)-methylamino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 40 78. 2-(6-((2-(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-eth-1-yl)-methylamino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
79. 2-(6-(2-(Homopiperazin-1-yl)-eth-1-yl-amino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 45 80. 2-(6-(2-(4-Methyl-homopiperazin-1-yl)-eth-1-yl-amino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

81. 2-(6-(2-(4-Ethyl-homopiperazin-1-yl)-eth-1-yl-amino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
82. 2-(6-(2-(4-Benzyl-homopiperazin-1-yl)-eth-1-yl-amino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 5 83. 2-(6-((2-(Homopiperazin-1-yl)-eth-1-yl)-methylamino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
84. 2-(6-((2-(4-Methyl-homopiperazin-1-yl)-eth-1-yl)-methylamino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
85. 2-(6-((2-(4-Ethyl-homopiperazin-1-yl)-eth-1-yl)-methylamino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 10 86. 2-(6-((2-(4-Benzyl-homopiperazin-1-yl)-eth-1-yl)-methylamino)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
87. 2-(6-(Homopiperazin-1-yl)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 15 88. 2-(6-(4-Methyl-homopiperazin-1-yl)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
89. 2-(6-(4-Ethyl-homopiperazin-1-yl)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
90. 2-(6-(4-Propyl-homopiperazin-1-yl)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 20 91. 2-(6-(4-Butyl-homopiperazin-1-yl)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
92. 2-(6-(4-tert.-Butyl-homopiperazin-1-yl)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 25 93. 2-(6-(4-Phenyl-homopiperazin-1-yl)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
94. 2-(6-(4-Benzyl-homopiperazin-1-yl)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
95. 2-(6-(Homopiperidin-1-yl)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
- 30 96. 2-(6-(Morpholin-4-yl)-pyridin-3-yl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

35

40

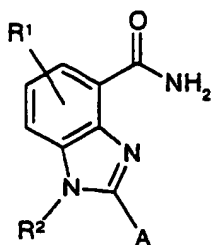
45

Patentansprüche

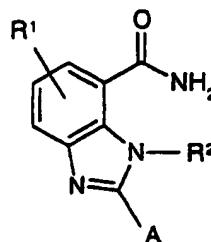
1. Verbindung der Formel I oder II

5

10



I



II

15 worin

A Naphthalin, aromatischer Heteromonocyclus, aromatischer oder teilaromatischer Heterobicyclus und Heterotricyclus bedeutet, wobei die Ringsysteme maximal 15 Kohlenstoffatome und bis zu 4 Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe N,O,S enthalten und Cyclen zusätzlich noch bis zu 2 Oxo-

20 gruppen tragen können und A noch mit bis zu drei unterschiedlichen oder gleichen Resten R^3 und zusätzlich einem Rest R^4 substituiert sein kann und

25

R^1 Wasserstoff, Chlor, Fluor, Brom, Jod, verzweigtes und unverzweigtes C_1 - C_6 -Alkyl, OH, Nitro, CF_3 , CN, $NR^{11}R^{12}$, $NH-CO-R^{13}$, $O-C_1-C_4$ -Alkyl, wobei R^{11} und R^{12} unabhängig voneinander Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl bedeuten und R^{13}

30 Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkyl-Phenyl oder Phenyl bedeuten, und

30

R^2 Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C_1 - C_6 -Alkyl und

35

R^3 Wasserstoff, Chlor, Brom, Iod, Fluor, CF_3 , OCF_3 , Nitro, NH_2 , $CO-R^8$, CO_2-R^8 , SO_2-R^8 , OH, $O-C_1-C_4$ -Alkyl, $O-C_0-C_4$ -Alkyl-Phenyl, eine C_1 - C_6 -Kette, die gesättigt, ungesättigt oder partiell ungesättigt sein kann, und

40 noch mit einem Rest R^{33} substituiert sein kann, Phenyl, wobei die Phenyl-Ringe noch mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Resten R^{31} substituiert sein können, und Pyridyl, den mit bis zu drei Resten R^{32} substituiert sein kann, und

40

45

R³¹ OH, C₁-C₆-Alkyl, O-C₁-C₄-Alkyl, Chlor, Brom, Jod, Fluor, CF₃, Nitro, NH₂, und

R³² OH, C₁-C₆-Alkyl, O-C₁-C₄-Alkyl, Chlor, Brom, Iod, Fluor, CF₃, Nitro, NH₂, CN und

R³³ CO-NH-R⁸, OH, O-C₁-C₆-Alkyl, O-CO-R⁸ und

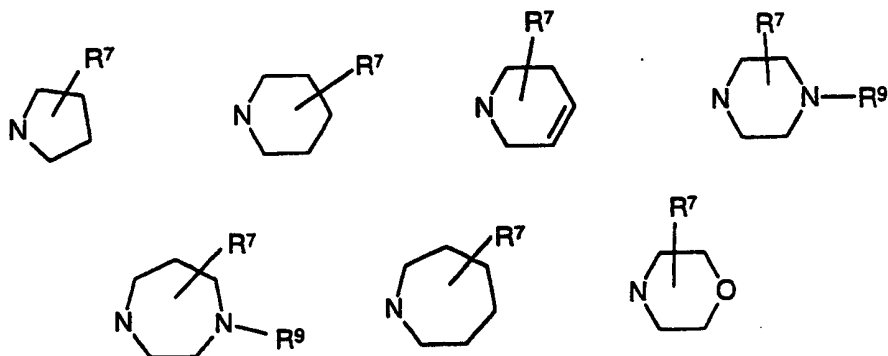
R⁴ Wasserstoff und -(D)_p-(E)_s-(CH₂)_q -B bedeutet, wobei

D S, NR⁴³ und O

E Phenyl und

s 0 und 1 und

B NR⁴¹R⁴² und



bedeutet und

p 0 und 1 bedeuten kann und

q 0, 1, 2, 3 oder 4 sein kann, und

R⁴¹ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, (CH₂)_r-G und

R⁴² Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, -CO-R⁸, SO₂-R⁸, CO₂-R⁸, -(C=N)-R⁸ und -(C=N)-NHR⁸ und

R⁴¹ und R⁴² einen Phthaloyl-Rest bilden können und

R⁴³ Wasserstoff und C₁-C₄-Alkyl und

r 0, 1, 2, 3, 4 und

- G Phenyl, der noch maximal zwei Reste R tragen kann,
 NR¹¹R¹², NH-C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, Pyrrolidin, Piperidin,
 1,2,5,6-Tetrahydropyridin, Morpholin, Homopiperidin,
 Piperazin, das noch mit einem Alkyl-Rest C₁-C₆-Alkyl
 5 substituiert sein kann, und Homopiperazin, das noch mit
 einem Alkyl-Rest C₁-C₆-Alkyl substituiert sein kann, und
- R⁷ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, Phenyl, wobei der Ring noch mit
 bis zu zwei Resten R⁷¹ substituiert sein kann, und
- 10 R⁷¹ OH, C₁-C₆-Alkyl, O-C₁-C₄-Alkyl, Chlor, Brom, Jod, Fluor,
 CF₃, Nitro, NH₂, und
- R⁸ C₁-C₆-Alkyl, CF₃, NR¹¹R¹², Phenyl, C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, wo-
 bei der Ring noch mit bis zu zwei Resten R⁸¹ substituiert
 15 sein kann, und
- R⁸¹ OH, C₁-C₆-Alkyl, O-C₁-C₄-Alkyl, Chlor, Brom, Jod, Fluor,
 CF₃, Nitro, NH₂, und
- 20 R⁹ Wasserstoff, CO-R⁸, SO₂-R⁸, CO₂-R⁸, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₄-Al-
 kyl-Phenyl und Phenyl, wobei die Phenyl-Ringe noch mit
 bis zu zwei Resten R⁹¹ substituiert sein kann, und
- 25 R⁹¹ OH, C₁-C₆-Alkyl, O-C₁-C₄-Alkyl, Chlor, Brom, Jod, Fluor,
 CF₃, Nitro, NH₂, und sein kann.

sowie ihre tautomeren Formen, möglichen enantiomeren und
 diastereomeren Formen, und deren Prodrugs.

30

2. Verbindung der Formel I oder II nach Anspruch 1, wobei

- R¹ Wasserstoff und
 R² Wasserstoff und C₁-C₄-Alkyl und
 35 D NR⁴³ und O und
 p 0 und 1 und
 s 0 und
 q 0, 1 und 2, wenn p = 0 ist, oder q 2 und 3, wenn p = 1
 ist, und
- 40 R⁴² und R⁴³, unabhängig voneinander, Wasserstoff und
 C₁-C₄-Alkyl und
 R⁷ Wasserstoff und Phenyl und
 R⁹ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl und C₀-C₄-Alkyl-Phenyl sein kann.

- 45 3. Verbindungen nach Formel I oder II gemäß einem der Ansprüche
 1 oder 2, wobei A folgende Bedeutung hat: Indol, Benz-
 imidazol, Pyrrol, Imidazol, Furan, Thiophen, Benzothiophen,

5

Benzofuran, Pyrazol, Thiazol, Benzothiazol, Phthalimid, Indazol, Benzotriazol, Phthalizin, Indolin, Isoindolin, Pyridin, Chinolin, Pyrimidin, Pyridazin, Isochinolin, Chin-oxalin, Chinazolin, Naphthalin, Isoxazol, Oxazol, Imidazopyridin, Pyrazin.

4. Verbindungen nach Formel I und II gemäß Anspruch 2, wobei A folgende Bedeutung hat:
 10 Pyridin, Thiophen, Thiazol, Furan, Indol, Oxazol, Pyrazol, Pyrrol, Benzofuran, Imidazol, Benzothiophen, Isoxazol, Pyrazin, Pyrimidin, Pyridazin, Chinolin und der Heterocyclus mit bis zu drei Resten R^3 und einem Rest R^4 substituiert sein kann, wobei

- 15 R^3 Wasserstoff, Chlor, Brom, Iod, Fluor, COR^8 , CO_2R^8 , SO_2R^8 , C_1-C_4 -Alkyl-Phenyl, eine C_1-C_6 -Kette, die gesättigt, ungesättigt und partiell sein kann, und noch mit einer Gruppe $O-CO-R^8$ substituiert sein kann, Phenyl, wobei die Phenyl-Ringe noch mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen
 20 Resten R^{31} substituiert sein können, und Pyridyl, das mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Resten R^{32} substituiert sein kann, und

- 25 R^4 Wasserstoff und $(D)_p-(E)_s-(CH_2)_q-B$,

und R^3 und R^4 nicht gleichzeitig Wasserstoff sind.

5. Verbindungen nach Formel I und II gemäß Anspruch 2, wobei A folgende Bedeutung hat:
 30 Pyridin, Pyrazin, Pyrimidin, Pyridazin, Chinolin, Thiazol, Thiophen, Pyrrol und Pyrazol und der Heterocyclus mit einem Rest R^3 und einem Rest R^4 substituiert sein kann, wobei

- 35 R^3 Wasserstoff, Chlor, Brom, Iod, Fluor, C_1-C_4 -Alkyl, und

R^4 $(D)_p-(E)_s-(CH_2)_q-B$ ist.

6. Verbindungen nach Formel I und II gemäß Anspruch 2, wobei A Pyridin, Thiophen und Thiazol sein kann und der Heterocyclus mit einem Rest R^4 substituiert ist, wobei R^4
 40 $(D)_p-(E)_s-(CH_2)_q-B$ ist und R^3 Wasserstoff bedeutet.

7. Arzneimittel enthaltend neben üblichen Träger- und Hilfsstoffen Verbindungen nach einem der Ansprüche 1-3.

45

8. Verwendung von Verbindungen der Formel I bzw. II nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von neurodegenerativen Krankheiten und neuronalen Schädigungen.
- 5
9. Verwendung nach Anspruch 8 zur Behandlung von solchen neurodegenerativen Krankheiten und neuronalen Schädigungen, die durch Ischämie, Trauma oder Massenblutungen ausgelöst werden.
- 10 10. Verwendung nach Anspruch 8 zur Behandlung des Schlaganfalls und des Schädel-Hirntraumas.
11. Verwendung nach Anspruch 8 zur Behandlung der Alzheimerschen Krankheit der Parkinsonsche Krankheit und der Huntington-Krankheit.
- 15
12. Verwendung von Verbindungen der Formel I bzw. II nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung oder Prophylaxe von Schädigungen durch Ischämien.
- 20
13. Verwendung von Verbindungen der Formel I bzw. II nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Epilepsien, insbesondere von generalisierten epileptischen Anfällen, wie zum Beispiel Petit mal und tonisch-clonische Anfälle und partiell epileptischen Anfällen, wie Temporal Lope, und komplex-partiellen Anfällen.
- 25
14. Verwendung von Verbindungen der Formel I bzw. II nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Schädigungen der Nieren nach renalen Ischämien und zur Behandlung während und nach Nierentransplantationen.
- 30
15. Verwendung von Verbindungen der Formel I bzw. II nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Schädigungen des Herzens nach cardialen Ischämien.
- 35
16. Verwendung von Verbindungen der Formel I bzw. II nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Mikroinfarkten wie zum Beispiel während und nach Herzklappenersatz, Aneurysmenresektionen und Herztransplantationen.
- 40

17. Verwendung von Verbindungen der Formel I bzw. II nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung bei einer Revascularisation kritischer verengter Koronararterien wie zum Beispiel bei PTCA und Bypass-Operationen oder kritisch verengter peripherer Arterien, insbesondere Beinarterien.
18. Verwendung von Verbindungen der Formel I bzw. II nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung des akuten Myocardinfarktes und von Schädigungen während und nach dessen medikamentöser oder mechanischer Lyse.
19. Verwendung von Verbindungen der Formel I bzw. II nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Tumoren und deren Metastasierung.
20. Verwendung von Verbindungen der Formel I bzw. II nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Sepsis und des septischen Schocks.
21. Verwendung von Verbindungen der Formel I bzw. II nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von immunologischen Krankheiten wie Entzündungen und rheumatische Erkrankungen, wie zum Beispiel rheumatoide Arthritis.
22. Verwendung von Verbindungen der Formel I bzw. II nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes mellitus.

35

40

45

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 00/03813

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D235/18 C07D235/20 C07D401/04 C07D403/04 C07D417/04
C07D413/04 C07D409/04 C07D471/04 C07D401/14 C07D405/04
A61K31/415 //(C07D401/04,235:00,213:00),(C07D403/04,235:00,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 97 04771 A (CALVERT ALAN HILARY ;UNIV NEWCASTLE VENTURES LTD (GB); CURTIN NICO) 13 February 1997 (1997-02-13) cited in the application the whole document	1-22
A	WO 97 48697 A (ALDOUS DAVID JOHN ;RHONE POULENC RORER LTD (GB); BOWER SHELLEY (GB) 24 December 1997 (1997-12-24) cited in the application claim 11	1-22
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 August 2000

Date of mailing of the international search report

30/08/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Frelon, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No

PCT/EP 00/03813

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DENNY W A ET AL: "POTENTIAL ANTITUMOR AGENTS 59. STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIPS FOR 2-PHENYLBENZIMIDAZOLE-4-CARB OXAMIDES, A NEW CLASS OF MINIMAL DNA-INTERCALATING AGENTS WHICH MAY NOT ACT VIA TOPOISOMERASE II" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, US, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, vol. 33, no. 2, 1 February 1990 (1990-02-01), pages 814-819, XP002007402 ISSN: 0022-2623 cited in the application the whole document	1-22
E	WO 00 26192 A (BASF AG ;HOEGER THOMAS (DE); KOCK MICHAEL (DE); LUBISCH WILFRIED () 11 May 2000 (2000-05-11) the whole document	1-22
E	WO 00 32579 A (BASF AG ;HOEGER THOMAS (DE); SCHULT SABINE (DE); GRANDEL ROLAND (D) 8 June 2000 (2000-06-08) the whole document	1-22
E	WO 00 29384 A (BASF AG ;HOEGER THOMAS (DE); KOCK MICHAEL (DE); LUBISCH WILFRIED () 25 May 2000 (2000-05-25) the whole document	1-22

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9704771 A	13-02-1997	AU 714873 B	13-01-2000
		AU 6624096 A	26-02-1997
		BR 9610051 A	21-12-1999
		CA 2225465 A	13-02-1997
		CN 1195985 A	14-10-1998
		CZ 9800303 A	17-06-1998
		EP 0841924 A	20-05-1998
		HU 9901092 A	28-07-1999
		JP 11510154 T	07-09-1999
		NO 980414 A	02-04-1998
		PL 324869 A	22-06-1998
		SK 13598 A	03-06-1998
WO 9748697 A	24-12-1997	AU 3102697 A	07-01-1998
		CA 2258728 A	24-12-1997
		EP 0934307 A	11-08-1999
		ZA 9705446 A	21-12-1998
EP 0305008 A	01-03-1989	AT 106749 T	15-06-1994
		AU 2150888 A	02-03-1989
		CA 1336409 A	25-07-1995
		DE 3850007 D	14-07-1994
		DE 3850007 T	22-09-1994
		DK 474688 A	26-02-1989
		ES 2056902 T	16-10-1994
		IE 63858 B	14-06-1995
		IL 87525 A	30-05-1994
		JP 1096122 A	14-04-1989
		JP 2767590 B	18-06-1998
		RU 2080115 C	27-05-1997
		US 5340565 A	23-08-1994
		ZA 8805929 A	26-04-1989
WO 0026192 A	11-05-2000	NONE	
WO 0032579 A	08-06-2000	NONE	
WO 0029384 A	25-05-2000	NONE	

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D235/18 C07D235/20 C07D401/04 C07D403/04 C07D417/04
 C07D413/04 C07D409/04 C07D471/04 C07D401/14 C07D405/04
 A61K31/415 //(C07D401/04,235:00,213:00),(C07D403/04,235:00,

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Researchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K A61P

Researchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die researchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 97 04771 A (CALVERT ALAN HILARY ;UNIV NEWCASTLE VENTURES LTD (GB); CURTIN NICO) 13. Februar 1997 (1997-02-13) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-22
A	WO 97 48697 A (ALDOUS DAVID JOHN ;RHONE POULENC RORER LTD (GB); BOWER SHELLEY (GB) 24. Dezember 1997 (1997-12-24) in der Anmeldung erwähnt Anspruch 11	1-22

-/-

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

22. August 2000

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

30/08/2000

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3018

Bevollmächtigter Bediensteter

Frelon, D

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DENNY W A ET AL: "POTENTIAL ANTITUMOR AGENTS 59. STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIPS FOR 2-PHENYLBENZIMIDAZOLE-4-CARB OXAMIDES, A NEW CLASS OF MINIMAL DNA-INTERCALATING AGENTS WHICH MAY NOT ACT VIA TOPOISOMERASE II" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, US, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, Bd. 33, Nr. 2, 1. Februar 1990 (1990-02-01), Seiten 814-819, XP002007402 ISSN: 0022-2623 in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-22
E	WO 00 26192 A (BASF AG ;HOEGER THOMAS (DE); KOCK MICHAEL (DE); LUBISCH WILFRIED () 11. Mai 2000 (2000-05-11) das ganze Dokument	1-22
E	WO 00 32579 A (BASF AG ;HOEGER THOMAS (DE); SCHULT SABINE (DE); GRANDEL ROLAND (D) 8. Juni 2000 (2000-06-08) das ganze Dokument	1-22
E	WO 00 29384 A (BASF AG ;HOEGER THOMAS (DE); KOCK MICHAEL (DE); LUBISCH WILFRIED () 25. Mai 2000 (2000-05-25) das ganze Dokument	1-22

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9704771 A	13-02-1997	AU 714873 B	13-01-2000
		AU 6624096 A	26-02-1997
		BR 9610051 A	21-12-1999
		CA 2225465 A	13-02-1997
		CN 1195985 A	14-10-1998
		CZ 9800303 A	17-06-1998
		EP 0841924 A	20-05-1998
		HU 9901092 A	28-07-1999
		JP 11510154 T	07-09-1999
		NO 980414 A	02-04-1998
		PL 324869 A	22-06-1998
		SK 13598 A	03-06-1998
WO 9748697 A	24-12-1997	AU 3102697 A	07-01-1998
		CA 2258728 A	24-12-1997
		EP 0934307 A	11-08-1999
		ZA 9705446 A	21-12-1998
EP 0305008 A	01-03-1989	AT 106749 T	15-06-1994
		AU 2150888 A	02-03-1989
		CA 1336409 A	25-07-1995
		DE 3850007 D	14-07-1994
		DE 3850007 T	22-09-1994
		DK 474688 A	26-02-1989
		ES 2056902 T	16-10-1994
		IE 63858 B	14-06-1995
		IL 87525 A	30-05-1994
		JP 1096122 A	14-04-1989
		JP 2767590 B	18-06-1998
		RU 2080115 C	27-05-1997
		US 5340565 A	23-08-1994
		ZA 8805929 A	26-04-1989
WO 0026192 A	11-05-2000	KEINE	
WO 0032579 A	08-06-2000	KEINE	
WO 0029384 A	25-05-2000	KEINE	